

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1959

THÈSE

No 145

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

CARAËS Jean, Eugène, Joseph, Marie

Né le 30 Août 1927, à CORAY (Finistère)

Présentée et soutenue publiquement le

**A propos d'un goitre
par anomalie de la synthèse hormonale thyroïdienne**

Président : M. LEMAIRE, Professeur

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1959

N° _____

T H E S E

pour le

D O C T O R A T en M E D E C I N E

(diplôme d'Etat)

par

CARAËS, Jean, Eugène, Joseph, Marie
né le 30 août 1927 à Coray (Finistère)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT le

A PROPOS D'UN GOITRE PAR ANOMALIE DE LA
SYNTHESE HORMONALE THYROÏDIENNE

Président: M. LEMAIRE, professeur



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Brocq (P.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Chevallier (P.), Debré (R.), Donzelot (E.), Gastinel (P.), Guillaïn (G.), Halphen (E.), Harvier (P.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Laubry (C.), Lévy-Solal (E.), Lhermitte (J.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Mulon (P.), Olivier (E.), Richet (C.), Strohl (A.), Tanon (L.), Velter (E.).

DOYEN Léon BINET.

Membre de l'Institut

ASSEESSEUR. Jean VERNE.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie.	GORDIER (G.)
Anatomie (Chaire à titre personnel)	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie.	BAUMANN (J.)
Bactériologie.	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale.	JAYLE (M. F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale.	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique (Inst. G. Roussy).	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon SICARD (A.)
	Cochin QUÉNU (J.)
	Hôtel-Dieu MÉNÉGAUX (G.)
	Saint-Antoine GOSSET (J.)
	Salpêtrière MOULONGUET (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART-D'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	ALAJOUANINE (T.)
Cliniques médicales	Broussais GENNES (L. de)
	Cochin JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Hôtel-Dieu BARIÉTY (M.)
	Lariboisière SOULIÉ (P.)
	Pitié DREYFUS (G.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale propédeutique	DEBRAY (C.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hotel-Dieu)	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DEROT (M.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque PETIT-DUTAILLIS (D.)
	Port-Royal LACOMME (M.)
	Tarnier N.
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	VARANGOT (J.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	RENARD (G.)
Clinique de pédiatrie Sociale (Enfants-Malades)	AUBRY (M.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laënnec)	MARIE (J.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)	BERNARD (E.)
Clinique de puériculture (St-Vincent-de-Paul)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	LELONG (M.)
Clinique stomatologique (Pitié)	GOSTE (F.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique médicale (St-Antoine)	SÉNÈQUE (J.)
Clinique urologique (Cochin)	LEMAIRE (A.)
Electrophysiologie médicale (chaire à titre personnel)	FÉY (B.)
Embryologie	DJOURNO (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	GIROUD (A.)
Histologie	N.
Hygiène des collectivités (chaire à titre personnel)	VERNE (J.)
	DEPARIS (M.)

Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	MM. TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIÉDELIÈVRE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LENÈGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (chaire à titre personnel)	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	N . . .
Pathologie et thérapeutique générales	GARCIN (R.)
Pharmacologie et matière médicale	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.)
Physiologie (chaire à titre personnel)	BARGETON (D.)
Physique médicale	DOGNON (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale	PATEL (J.)
Thérapeutique	BROUET (G.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

MM.		MM.	
Anatomie.	{ CABROL (C.) COUINAUD (G.) OLIVIER (G.) GAUTHIER-VILLARS (M ^{luc} P.) pr. s. ch. BUSSE (F.) GOUYGOU (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)	Orthopédie.	{ JUDET (R.) RAMADIER (J.)
Anatomie pathologique	{ VOURC'H (G.) NÉVOT (A.) pr. s. ch. BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) TOURNIER (P.)	Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.)
Anesthésiologie.	{ DESGREZ (P.), pr. s. ch. POLONSKI (J.), m. conf. SCHAPIRA (G.), m. conf.	Parasitologie.	{ BRUMPT (L.C.), pr. s. ch. CHABAUD (A.)
Bactériologie.	{ BOURLIÈRE (F.), m. conf. DENOIX (P.) MATHE (G.)		BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.)
Biochimie médicale.	{ DUPERRAT (B.) LEDoux-LEBARD (G.) TUCHMANA-DUPLESSIS (H.)	Pathologie chirurgicale	{ FLABEAU (F.) GERMAIN (A.) LAURENCE (G.) agr. per. LORTAT-JACOB (J.-L.) LOYGUE (J.) MERCADIER PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Biologie médicale.	{ BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.)	Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Carcinologie.	{ COUJARD (R.) pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)	Pathologie expérimentale	{ CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LÉPER (J.) MAURICE (J.) PLAS (F.) RICHEL (G.)
Dermato-Syphiligraphie.	{ CORNET (A.) BOYER (J.), pr. s. ch. CORRE-HURST (M ^{me} L.)		AUSSANNAIRE (M.) BOUR (H.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRIGAIRE (H.) BRISAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CASTAIGNE (P.), m. conf.
Electro-Radiologie	{ BASTIN (R.) DUPONT (V.)		CATINAT (J.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) FREZAL (J.) HOUSSET (E.) LAROCHÉ (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (G.) NICK (J.) PEQUIGNOT (H.) m. conf. ROYER (P.) WOLFROMM (R.)
Embryologie.	{ DEROBERT (L.), pr. s. ch. HADENGUE (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)		
Hématologie	{ ALBAHARY (C.) DAVID (M.) LHERMITTE (F.)		
Histologie.	{ GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) THUYER-ROZAT (J.)		
Hydrologie	{ BRÉGEAT (P.) SARAUX (H.)		
Hygiène.			
Maladies infectieuses			
Médecine légale.			
Médecine du travail.			
Neuro-chirurgie.			
Neurologie.			
Obstétrique			
Ophthalmologie.			

	MM.		MM.
	JOSEPH (R.)	Pneumo phtisiologie . . .	KREIS (B.)
	MANDE (R.)	Psychiatrie	PICHOT (P.)
Pédiatrie-Puériculture . . .	MOZZICONACCI (P.)	Psychiatrie infantile . . .	DUCHÉ (D.)
	POLONOVSKI (C.)	Rhumatologie	DELBARRE (F.)
	ROSSIER (A.)		
	LEVY (Mlle J.), pr. s. ch.	Stomatologie	CERNÉA (P.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.)		CHAPUT (M ^{me} A.), m.c. agr
	LECHAT (P.)		GRELLET (M.)
	PARROT (J.), pr. s. ch.	Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)
Physiologie	DEJOURS (P.)		LAMOTTE (M.)
Physique médicale	GAUGEROT (L.), m. conf.	Urologie	QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.		MM.
	ABOULKER (P.)	Clinique neuro-rhumatologique SÈZE (S. de)	
	AMELINE (A.)		GRASSET (J.)
	HUGUIER (J.)		LEPAGE (F.)
Clinique chirurgicale	LÉGER (L.)	Clinique obstétricale . . .	MAYER (M.)
	OLIVIER (C.)		MERGER (R.)
	PADOVANI (P.)		RAVINA (J.)
	POILLEUX (F.)		
	ROUX (M.)	Clinique ophtalmologique .	DESIGNES (P.)
	VERNE (J.-M.)		OFFRET (G.)
	HAGUENEAU (J.), pr. s. ch.	Clinique oto-rhino-laryngo-	
	BOUDIN (G.)	logique	MADURO (R.)
	CONTE (M.)		
Clinique médicale	DOMART (A.)	Clinique pédiatrique et pué-	
	MILLIEZ (P.)	riculture	LAPLANE (R.)
	PERRAULT (M.)		
	RAMBERT (P.)	Clinique psychiatrique . .	BARUK (H.)
	THIEFFRY (S.)		
	TURIAF (J.)	Clinique urologique . . .	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Biochimie médicale	ETTORI (J.) Pr. à t. pers.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

Secrétaire général de la Faculté . . M. LENA (J.)

Secrétaires M^{me} BEURLAND (H.), M^{lle} CHAINTREUIL (G.), M^{lle} HURÉ (A.)

Conservateur, chargé de la direction de la Bibliothèque M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateurs M^{lles} DUMAITRE (P.), GOICHON (A.-M.)

Bibliothécaires { M^{me} CONTET (J.), M^{lles} LAURENT (H.),
LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550417_0044

A ma femme

A mon père

A ma mère

A Monsieur le Professeur André LEMAIRE

Professeur à la Faculté de Médecine
Médecin de l'hôpital Saint-Antoine

Officier de la Légion d'Honneur

en témoignage de profonde gratitude
pour l'honneur qu'il nous a fait
d'accepter la présidence de cette
thèse

A Monsieur le Docteur VIGNALOU

Médecin de l'hôpital d'Ivry

dont les leçons ont profondément
marqué notre formation médicale
et qui voulût bien nous faire
profiter de son expérience et de
ses conseils dans la rédaction de
cette thèse

A nos Maîtres dans les hôpitaux

Monsieur le Professeur MONDOR
Monsieur le Docteur GOUVERNEUR
Monsieur le Professeur André MEYER
Monsieur le Docteur CLEMENT
Monsieur le Docteur CATTAN
Monsieur le Docteur POLLET
Monsieur le Professeur CHEVALLIER
Monsieur le Docteur GRENET
Monsieur le Professeur MAHOUDEAU
Monsieur le Professeur CACHIN
Monsieur le Professeur MOREAU
Monsieur le Professeur de SEZE

INTRODUCTION -

CHAPITRE I : Observation personnelle

CHAPITRE II : Rappel de la fonction thyroïdienne

CHAPITRE III: Etude physio-pathologique de la
goitrigénèse

CHAPITRE IV : Aspects des hypothyroïdies par trouble
congénital de la synthèse hormonale

I- Etiologie

2- Caractères cliniques

3- Evolution

4- Aspects histologiques du goître

5- ~~Aspects~~ biologiques

CHAPITRE V : Physiopathologie

A- Anomalie de transformation de
l'iodure en iode organique

B- Anomalie de transformation des
iodotyrosines en iodothyronines

CHAPITRE VI : Problèmes diagnostiques

CHAPITRE VII: Traitement

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE



I N T R O D U C T I O N

=====

Les récents moyens d'investigations, en particulier l'utilisation de l'iode radio-actif, ont permis une étude et une compréhension plus complète de la physiologie du corps thyroïde. Il persiste encore bien des inconnues; cependant, il semble que soient mieux précisés maintenant le métabolisme de l'iode et les différentes étapes de l'hormonogénèse thyroïdienne .

Parallèlement, la pathogénie des affections de la glande thyroïde a bénéficié de ces précisions . En particulier, il est apparu que dans le chapitre des insuffisances thyroïdiennes sont groupées des affections ayant un tableau clinique assez voisin, mais dont l'étiologie est différente. Pendant très longtemps deux causes semblaient expliquer la majeure partie des hypothyroïdies :

- l'aplasie ou l'atrophie du corps thyroïde, responsables du myxoedème congénital ou acquis

- la carence iodée, à l'origine du tableau si caractéristique du goitre endémique .

Plus récemment, a été identifié le tableau du myxoedème hypophysaire qui est dû à un défaut de stimulation thyroïdienne par la thyroïdostimuline. A côté de ces variétés, il faut actuellement faire une place à certaines hypothyroïdies dues à un trouble congénital de la synthèse de l'hormone thyroïdienne . Depuis les travaux de HAMILTON, en particulier, les observations de malades porteurs de ces troubles se multiplient. L'anomalie essen-

tielle est une viciation du métabolisme de l'iode, de la génèse hormonale elle-même .

L'intérêt de ces insuffisances thyroïdiennes par anomalie de l'hormonogénèse est multiple :

- sur le plan étiologique, car il s'agit d'une affection familiale, héréditaire qui semble se transmettre sur le mode récessif

- sur le plan clinique, réalisant une symptomatologie habituellement modérée, mais où l'existence d'un goitre, non constant d'ailleurs, contraste avec les signes d'hypothyroïdie

- sur le plan biologique, où l'élément majeur est la fixation thyroïdienne élevée, ou tout au moins, normale, de l'iode radio-actif,

- sur le plan physiopathologique, ^{les} différentes anomalies responsables de cette affection dissociant de façon presque expérimentale les phases successives de la synthèse hormonale thyroïdienne, le trouble métabolique initial n'étant pas toujours identique .

- sur le plan thérapeutique enfin, et il faut souligner, lorsqu'il existe un goitre, la nocivité de la thyroïdectomie, qui réduit encore un tissu thyroïdien à la capacité fonctionnelle déficiente .

Durant ces dernières années, de nombreux travaux ont été consacrés à l'étude de ce type particulier d'insuffisance thyroïdienne par erreur congénitale du métabolisme hormonal. C'est en 1943 qu'HAMILTON, SOLEY, REILLY et EICHORN publiaient les deux premiers cas de cette affection . En 1946, LERMAN, JONES et CALKINS rapportèrent les observations de 2 frères, atteints de " crétinisme spora-

dique " et porteurs de goitre. Quelques années plus tard, en 1950, STANBURY et HEDGE, observant 4 cas identiques dans une même famille, firent une étude très poussée et désormais classique de cette affection. Depuis, les observations se multiplient; il faut signaler à l'étranger les publications de HUBBLE, Mc GIRR et HUTCHINSON, WILKINS, JACKSON, ZONDECK, LEVY, CLAYTON; en France BERNHEIM et BERGER, LELONG, JOSEPH et coll., DEBRE et J. MARIE ont également rapportés un certain nombre d'observations. Elles ont toutes pour origine un trouble congénital de la synthèse hormonale. Ces faits semblent assez fréquents depuis que l'attention a été attirée sur eux. L'observation qui est à la base de ce travail a été recueillie dans le service de notre Maître, le Docteur VIGNALOU, à l'Hôpital d'Ivry .

CHAPITRE I-

O B S E R V A T I O N P E R S O N N E L L E

=====

Robert BLA... âgé de 17 ans, entre à l'Hôpital d'Ivry, venant de la Fondation Franco-Américaine de Berck, pour :

- nanisme
- goitre cervical, s'accompagnant de signes d'hypothyroïdie .

HISTOIRE DE LA MALADIE :

Le développement staturo-pondéral et psychique semble avoir été normal jusqu'à l'âge de 11 ans. A cet âge, grossit rapidement un goitre cervical connu depuis 2 ans. Le volume du goitre et l'existence de troubles de compression amènent à pratiquer une thyroïdectomie subtotale. L'étude histologique des fragments thyroïdiens montre " des micro-vésicules sans substance colloïde, incluse dans un tissu scléro-inflammatoire " .

A la suite de cette intervention, la croissance s'arrête, les progrès scolaires sont minimes. Deux ans plus tard, un traitement par l'extrait thyroïdien à fortes doses permet à l'enfant de passer son C.E.P. Malgré les effets heureux de l'opothérapie thyroïdienne, le traitement n'est pas poursuivi. Le retard statural s'accuse , mais l'enfant est capable de suivre les cours professionnels de jardinage dans de bonnes conditions .

ANTECEDENTS FAMILIAUX +

Les parents sont bien portants .

Ils ont 5 autres enfants. Aucun d'eux n'est porteur de goitre, mais ils n'ont pu être examinés, car



Robert BLA... est presque abandonné de sa famille et les demandes de renseignements sont restées sans réponse de ses parents .

EXAMEN A SON ENTREE DANS LE SERVICE :

Robert BLA... est âgé de 17 ans .

I - Il est porteur d'un goitre assez volumineux de consistance ferme et homogène, régulier, bien limité, mais prédominant sur le lobe droit.

Les troubles morphologiques de l'hypothyroïdie sont manifestes: le visage est un peu bouffi, avec un nez épaté, des paupières épaisses, le cou est large et court.

Il existe une légère circulation veineuse thoracique, mais aucune infiltration scléro-lipomateuse susclaviculaire ou axillaire .

Le tronc est bien développé et contraste avec les membres qui ont gardé un aspect gracieux .

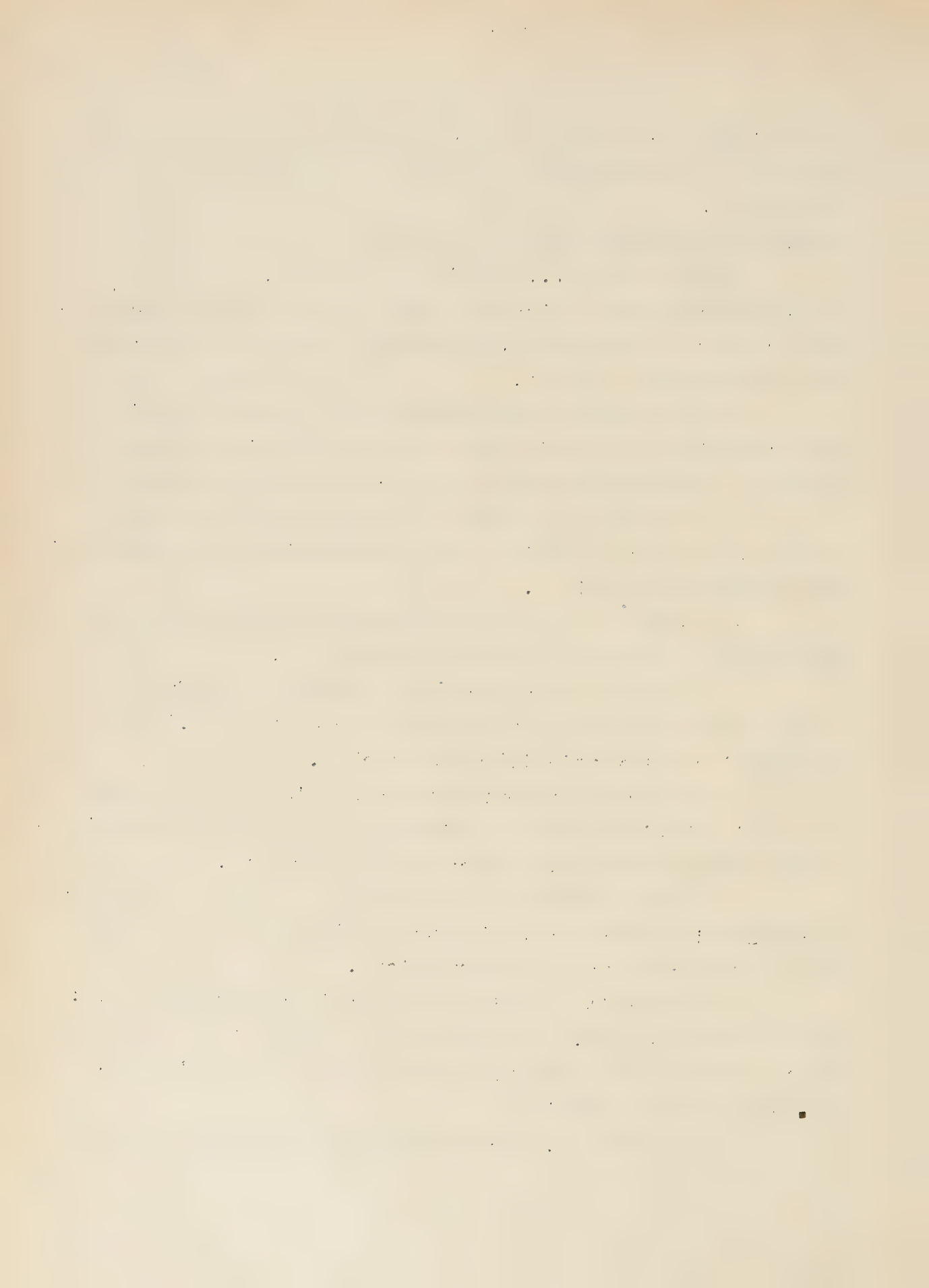
Les doigts sont courts et boudinés, la face dorsale des mains apparaît un peu infiltrée et ferme. La paume des mains est particulièrement sèche .

Les cheveux sont abondants, mais les sourcils peu fournis. Il n'y a ni barbe ni moustache. La pilosité axillaire est très réduite. Les ongles sont normaux .

La voix est nasonnée et rauque, il existe une mégacroglossie importante, mais aucune difficulté à la déglutition. Aucun trouble de l'audition .

Le trait dominant est le retard statural : Im 41, soit - 15 p.100 par rapport à la moyenne de son âge (âge statural de 12 ans). Le poids est de 48kg (* 29 p.100 par rapport à la taille) .

Par contre, le comportement général témoigne d'une



certaine vivacité, l'enfant est réfléchi, il répond avec précision. Il semble cependant exister un ralentissement de l'idéation et une diminution de la mémoire .

L'examen neurologique ne relève aucun signe anormal. Les muscles sont bien développés, peut-être hypertrophiés au niveau de la face antérieure des cuisses et des éminences Thénar .

Le développement génital est normal: testicules en place, de volume et de consistance normaux. Verge normale avec veine dorsale visible. La pilosité pubienne est normalement fournie, mais à disposition gynécoidale.

Le reste de l'examen clinique est normal :

- le pouls est petit : 68 pulsations par minute
- la T.A. est à 8,5 - 6,5
- les artères sont normalement perçues
- l'E.C.G. est normal
- il n'y a ni hypothermie ni frilosité

2 - Les épreuves complémentaires apprécient le :

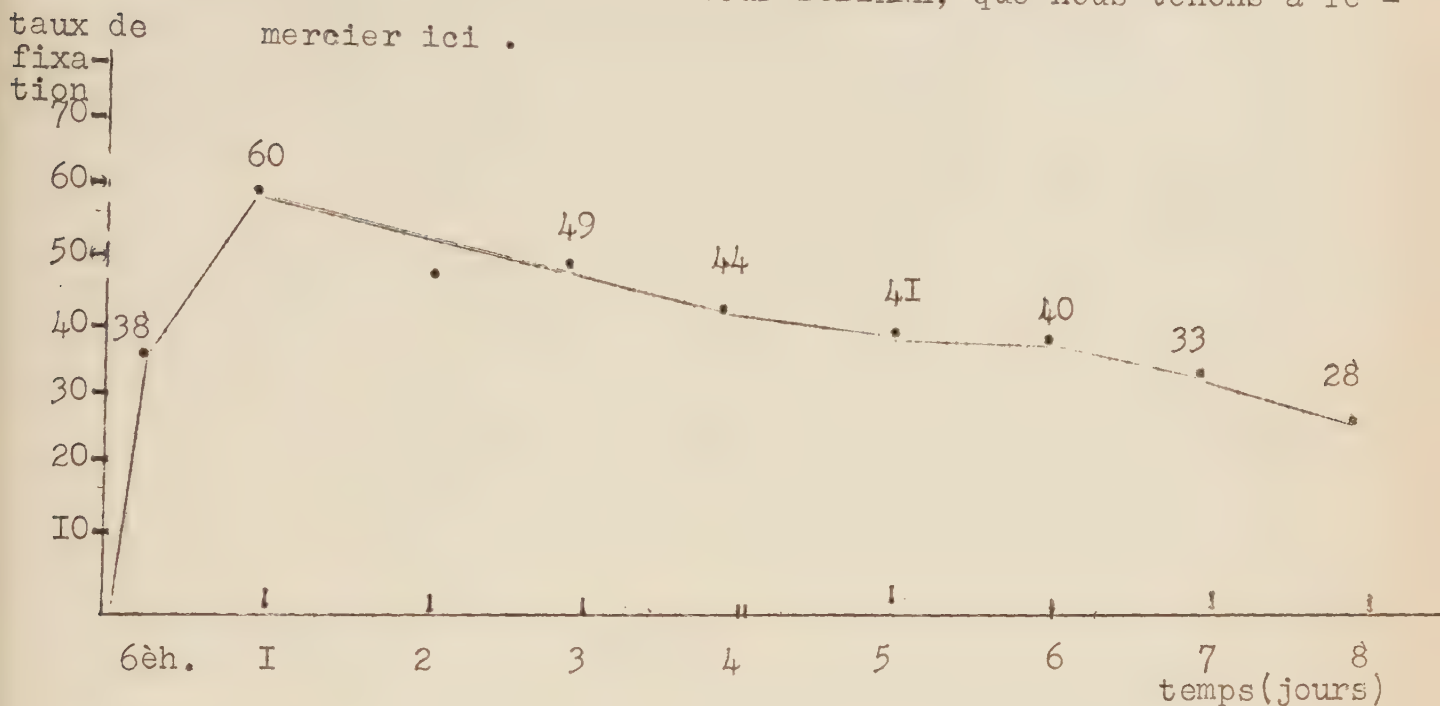
a- retentissement de l'hypothyroïdie :

- âge mental (BINET Simon): II ans 9 mois; âge réel : I7 ans 4 mois -
quotient intellectuel : 0,78
- âge osseux très retardé avec aspect typique de dysgénésie épiphysaire au niveau du calcaneum.
- âge dentaire : 6 à 7 ans

b- Surtout les investigations de la fonction thyroïdienne montrent :

- cholestérol total : 5,25 g p. I 000
- métabolisme basal : - 22 p. I00
- iode protéique : 2,8 µg par I00 ml

L'étude de la fixation de l'iode radio-actif a été faite dans le service du Docteur TUBIANA, que nous tenons à remercier ici .



EN CONCLUSION : Goitre avec hyperfixation et renouvellement rapide de l'iode thyroïdien et fabrication hormonale inférieure à la normale, une partie importante de l'iode fixé par la thyroïde ressortant sous forme non hormonale.

- Nous n'avons pu faire chez notre malade ni biopsie chirurgicale du corps thyroïde, ni étude chromatographique des composés iodés plasmatiques et thyroïdiens .

c- Les résultats des autres examens de laboratoire sont les suivants :

- réactions de Bordet-Wasserman : négatives
- urée sanguine : 0,30 g p. I 000
- glycémie : 0,95 g p. I 000
- phosphorémie : 44 mg p. I 000

- calcémie : 102 mg p. 1 000
- phosphatase acide : 4 unités Plummel
- phosphatase alcaline : 5 unités Bodansky
- I7 Cétostéroïdes : 5 mg par 24 h.
- I7 hydroxystéroïdes (extraction par hydrolyse
acide et réaction de Porter et Silber): 1 mg
par 24h.
- numération et formule sanguine :
 - 3 960 000 globules rouges
 - 4 400 globules blancs
 - polynucléaires neutrophiles 45
 - polynucléaires éosinophiles 9
 - lymphocytes 41
 - monocytes 5

EVOLUTION SOUS TRAITEMENT :

Le jeune malade a été traité par 3 comprimés à 25 µg de triothyronne par jour. Après 4 mois de traitement, les résultats suivants ont été observés :

- le goitre a très nettement diminué, il est à la fois moins volumineux et moins ferme.
 - accroissement de la taille : 1,43 m (1,40 m avant le traitement)
 - le poids est passé très rapidement de 48kg à 54 kg et se maintient autour de ce dernier chiffre
 - l'entourage du jeune malade a également noté une amélioration intellectuelle, et l'enfant paraît plus ouvert, plus gai . Il se mêle davantage à ses camarades, s'intéresse beaucoup à la lecture
 - enfin, le taux de la cholestérolémie est passé de 5,25 g à 2,50 g
- le métabolisme basal de - 22 p. 100 à - 5p.100

- il n'est pas inutile également de signaler que le traitement a été parfaitement toléré .

En résumé, il s'agit d'un malade de 17 ans, porteur d'un goitre et présentant des signes manifestes d'hypothyroïdie. Ceux-ci sont devenus évidents depuis une thyroïdectomie subtotale pratiquée à l'âge de 11 ans . Mais l'importance des retards osseux et dentaires, en particulier, affirment l'ancienneté de l'insuffisance thyroïdienne. Le fait le plus notable est le contraste entre l'hypothyroïdie avec diminution de l'iodémie protéique à $2,8 \mu\text{g p. 100}$ et la fixation exagérée et prolongée de l'iode radio-actif au niveau du corps thyroïde .

Le tableau clinique et biologique présenté par ce malade, nous paraît peu discutable. Certes, à première vue, l'hypothèse d'une thyroïdite réactionnelle, d'un goitre simple par augmentation des besoins physiologiques de l'organisme en hormone thyroïdienne pouvait paraître satisfaisante. Cependant, de nombreux arguments permettaient de réfuter ce diagnostic. D'abord, l'aspect du goitre qui était ferme et n'avait pas la rénitence, le caractère congestif du goitre thyroïdique. D'autre part, il s'accompagnait de signes manifestes d'hypothyroïdie, certes aggravés par la thyroïdectomie, alors que le tableau de thyroïdite compensatrice s'accompagne bien souvent de signes de dystonie neuro-végétative, et pratiquement jamais de signes d'hypothyroïdie. Surtout les examens complémentaires apportaient une note discordante : dans les thyroïdites réactionnelles, le métabolisme de base, s'il est abaissé, ne l'est que de façon minime (-5 à -10%), l'iodémie plasmatique est normale, l'avidité en iode de ces goitres explique la fixation rapidement élevée, dès la sixième heure, de l'iode radio-actif, suivie d'une courbe en

plateau lentement décroissante .

Cette hypothèse ne pouvait donc être retenue chez notre malade, d'autant qu'on ne retrouvait chez lui aucun des caractères étiologiques habituellement mis en évidence dans ces goitres. L'éventualité d'une carence iodée ne peut être retenue chez lui car depuis plusieurs années, il séjourne en climat maritime à Berck. Un déséquilibre alimentaire, l'abus d'aliments goitrigènes, l'absorption de médicaments antithyroïdiens peuvent également être exclus de façon formelle. Seule, une anomalie du métabolisme hormonal peut être en cause, aggravée par la réduction chirurgicale du corps thyroïde. En faveur de cette étiologie, plaident à côté de l'iodémie plasmatique basse, la fixation thyroïdienne élevée d'iode radio-actif, l'allure de la courbe de fixation qui est superposable à celle décrite par de nombreux auteurs dans des cas analogues; il faut enfin noter que la majeure partie de l'iode fixé par la thyroïde quitte la glande sous forme non hormonale. Ces caractères biologiques suffisent à affirmer chez ce jeune malade la réalité d'un trouble de l'hormonogénèse thyroïdienne .

Ainsi, chez des malades manifestement hypothyroïdiens, une fixation d'iode radio-actif élevée, ou tout au moins normale, élimine formellement l'éventualité d'une aplasie thyroïdienne et suggère l'existence de troubles de la synthèse hormonale. Ceux-ci sont très complexes, et il convient de souligner les mérites de STANBURY, qui, en se fondant sur la physiologie de la glande thyroïde, d'une part, ^{sur les observations cliniques, d'autre part,} a tenté une classification physio-pathologique de ces faits. Sans doute, le schéma qu'il a établi sera modifié, mais il permet d'envisager sous un jour nouveau l'étu

-de des hypothyroïdies.

Avant de retracer les principaux aspects de ces insuffisances thyroïdiennes, par trouble congénital de la synthèse hormonale, il nous a paru bon de rappeler les différentes phases de l'activité thyroïdienne proprement dite, puis le processus pathogénique dont relève le goitre.

CHAPITRE II -

R A P P E L de la F O N C T I O N

=====

T H Y R O I D I E N N E

=====

La glande thyroïde occupe une position déterminante dans le métabolisme de l'iode; son activité règle étroitement les échanges d'iode entre les compartiments de l'organisme : compartiment de l'iodure, compartiment de l'iode organique intra-thyroïdien, compartiment de l'iode organique extra-thyroïdien ou iode hormonal circulant. Il convient de souligner l'intérêt majeur de l'iode radio-actif, dont l'utilisation a permis d'étudier le cycle de l'iode dans l'organisme, la formation de l'hormone dans la thyroïde, sa sécrétion et son métabolisme.

La somme des connaissances actuelles du fonctionnement thyroïdien a fait l'objet d'un remarquable rapport de VISSCHER et BECKERS, au Congrès de Physiologie de Bruxelles, en 1956. Cet important travail constitue un document de premier plan, auquel il est nécessaire de se référer pour bien comprendre le mécanisme de l'hormonogénèse thyroïdienne .

Il convient d'étudier successivement:

- la fixation thyroïdienne de l'iodure et sa transformation en iode organique
- la génèse hormonale
- le métabolisme des hormones thyroïdiennes

° ° °

I - FIXATION DE L'IODURE PAR LA GLANDE ET SA TRANSFORMATION EN IODE ORGANIQUE :

L'iodure provient essentiellement de l'alimentation. Après avoir franchi la barrière intestinale, il se répand dans le plasma, puis à travers les parois vasculaires, vers les liquides extra-cellulaires .

Une partie de l'iodure du plasma est éliminée par les urines (la cléarence urinaire de l'iodure est de 2 litres de plasma par heure, c'est à dire 3p.cent de l'iodure passé à travers le rein pendant ce temps). Simultanément, une quantité de même importance est fixée par la thyroïde (la cléarence thyroïdienne de l'iodure est en moyenne de 1 litre de plasma par heure, soit 20p.cent de l'iodure contenu dans le sang passant à travers la thyroïde) .

Cet iodure est véritablement "capté" par la cellule thyroïdienne qui possède la capacité remarquable d'extraire l'iodure du plasma et de la concentrer sous forme d'iodo organique . Il semble que, dès son entrée dans la glande, l'ion-iodure se fixe de manière assez lâche sur un transporteur (qu'il peut quitter, sous l'influence du thiocyanate de potassium en particulier). Très rapidement, en quelques minutes, l'iodure est transformé en iodo organique .

Cette transformation est nécessaire, car l'ion-iodure ne réagit pas avec les protéines, seule la forme oxydée de l'halogène s'y fixe facilement pour donner naissance à des iodo-protéines. L'oxydation de l'iode paraît donc une étape préliminaire indispensable à la formation de la thyroglobuline. Cette transformation s'effectuerait grâce à des systèmes oxydatifs, à des enzymes présents dans la glande thyroïde. Certains auteurs pensent que le processus oxydatif est effectué par une peroxydase ou une cytochrome-oxydase .

II - GENESE ET LIBERATION DES HORMONES THYROÏDIENNES :

I- Fixation de l'iode sur les protéines qui forment la thyroglobuline :

L'iode ainsi oxydé se fixe en quantité plus ou moins importante sur la thyroglobuline, contenue essentiellement dans la colloïde des vésicules. La thyroglobuline, protéine de poids moléculaire élevé, constitue, à la fois, le lieu de formation et la forme de stockage des hormones thyroïdiennes.

Les composés iodés de la thyroglobuline, ont été étudiés surtout depuis la découverte par KENDALL et par HARRINGTON de la thyroxine et de la diiodo-tyrosine. En 1948, FINK et FINK isolèrent la mono-iodotyrosine. En 1952-1953, les travaux de ROCHE, LISSITSKY et MICHEL d'une part, de GROSS et PITT-RIVERS d'autre part, démontrèrent l'existence de la 3 : 5 : 3' triiodothyronine. Enfin, ROCHE et coll. purent établir la présence d'une diiodothyronine et d'une seconde triiodothyronine, la 3 : 3' : 5' triiodothyronine. Il existe, en outre, probablement de petites quanti-

tés d'autres acides aminés iodés, en particulier de la mono iodo-histidine .

Les amino-acides iodés de la thyroglobuline se répartissent ainsi en deux groupes:

a) les dérivés de la tyrosine:

- 3 mono-iodo-tyrosine (M I T)

- 3 : 5 di-iodo-tyrosine (D I T)

Ce sont les précurseurs des hormones, ils sont présents uniquement dans la thyroïde.

b) les dérivés de la thyronine :

- thyroxine ou tétra-iodo-thyronine (T4)

- 3 : 5 : 3' tri-iodo-thyronine (3 : 5 : 3'T3)

- 3 : 3' : 5' tri-iodo-thyronine

- 3 : 3' di-iodo-thyronine

Selon BRAASK, la répartition chez l'homme de ces différents amino-acides serait la suivante :

M I T	17 p. cent	:	T4	⁺	35 p.cent
D I T	25 p. cent	:	3 : 5 : 3' T3		8 p.cent.

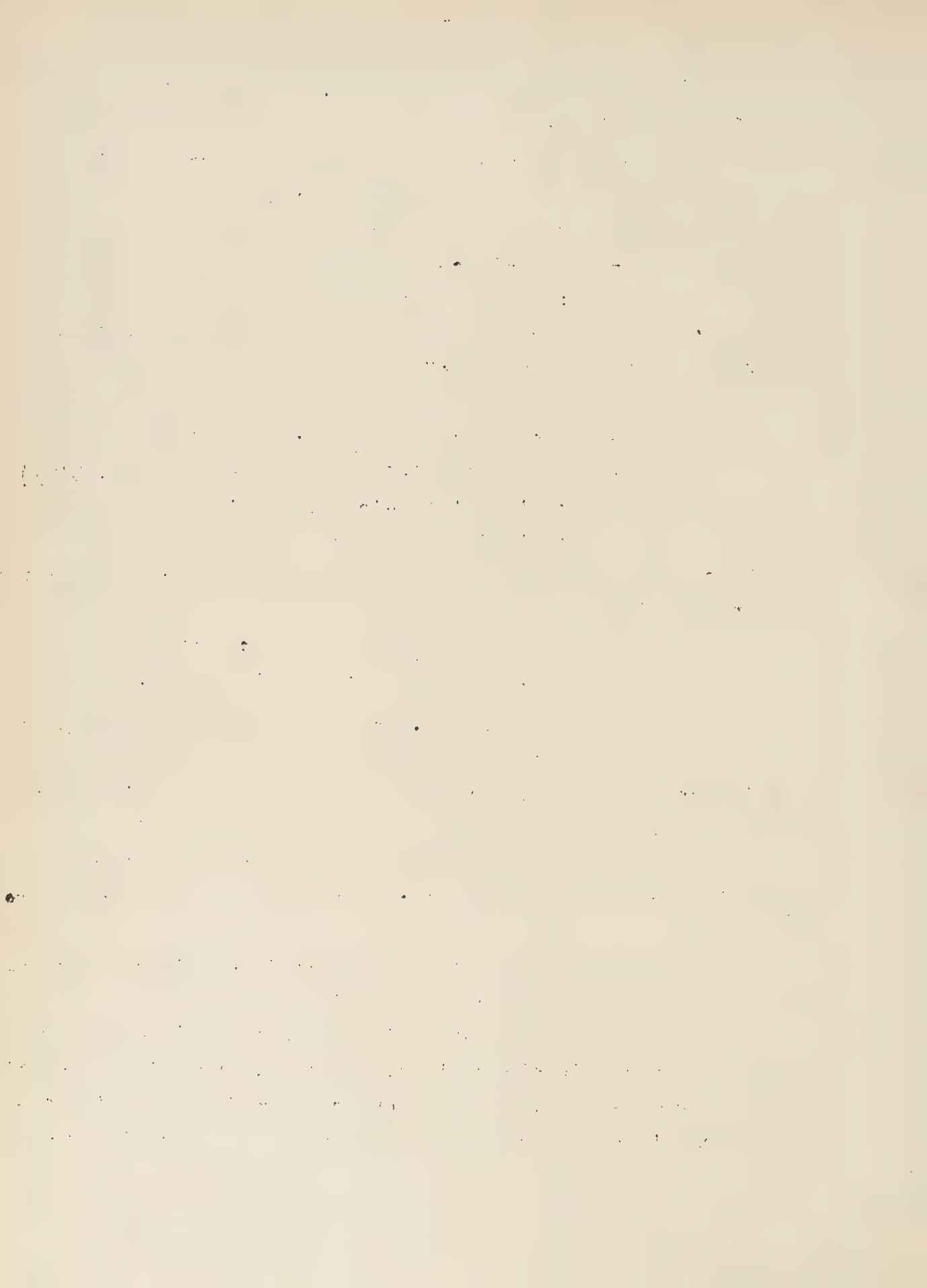
2- Mécanisme et formation des composés iodés:

a) Il est établi depuis longtemps que toute protéine contenant de la tyrosine, mise en présence d'iode moléculaire, forme des iodotyrosines dans sa molécule .

Suivant la concentration en iode, on observe la naissance soit de mono-iodo-tyrosine, soit de di-iodo-tyrosine.

L'intervention d'une tyrosine-iodinase ne semble pas nécessaire pour cette réaction .

b) Les iodo-tyrosines paraissent être les pré - curseurs des iodothyronines. En effet, après ingestion d' iode radio-actif, une fraction iodotyrosine apparaît toujours d'abord en quantité importante, puis décroît pro-



gressivement, tandis qu'une fraction iodo-thyronine, minime au début, devient peu à peu prépondérante .

c) La thyroxine prendrait ainsi naissance dans la molécule de thyroglobuline, par la condensation de 2 molécules de D I T . Il pourrait s'agir d'une condensation oxydative dans laquelle I'I₂ jouerait le rôle d'agent oxydant. ROCHE et coll. suggèrent le rôle possible dans cette réaction du D P N (di-phospho-pyridine-nucléotide) .

Les autres iodothyronines proviendraient, non de la deshalogénéation partielle de la thyroxine, mais également de la condensation entre elles des molécules de M I T et de D I T .

3- Sécrétion de l'hormone :

La sécrétion consiste en une hydrolyse de la thyroglobuline, avec libération des amino-acides iodés et passage dans le sang des composés biologiquement actifs. Les molécules de thyroglobuline sont, en effet, trop grosses pour diffuser dans le plasma. Cette hydrolyse continue se fait grâce à un enzyme protéolytique ou cathepsine qui libère :

- la thyroxine et probablement toutes les iodothyronines
- ainsi que les iodotyrosines, la mono-iodo-histidine et divers polypeptides.

Les petites molécules d'iodothyronines libérées peuvent alors diffuser vers le sang circulant .

Les iodotyrosines , au contraire, ne passent pas dans le sang, une protéase spécifique ou désiodase intervient: elle s'attaque uniquement aux iodotyrosines et à la mono-iodo-histidine, pour en détacher l'iode qu'elles contenaient. L'iode libéré par la deshalogénéation est réincor-

poré dans la molécule de thyroglobuline, réalisant le cycle métabolique intrathyroïdien de l'iode .

III - METABOLISME DES HORMONES THYROÏDIENNES :

I- HARRINGTON a précisé la composition des hormones circulantes: la principale hormone est la thyroxine, mais elle n'est pas la seule; et il est actuellement admis que la composition du plasma en iode est la suivante :

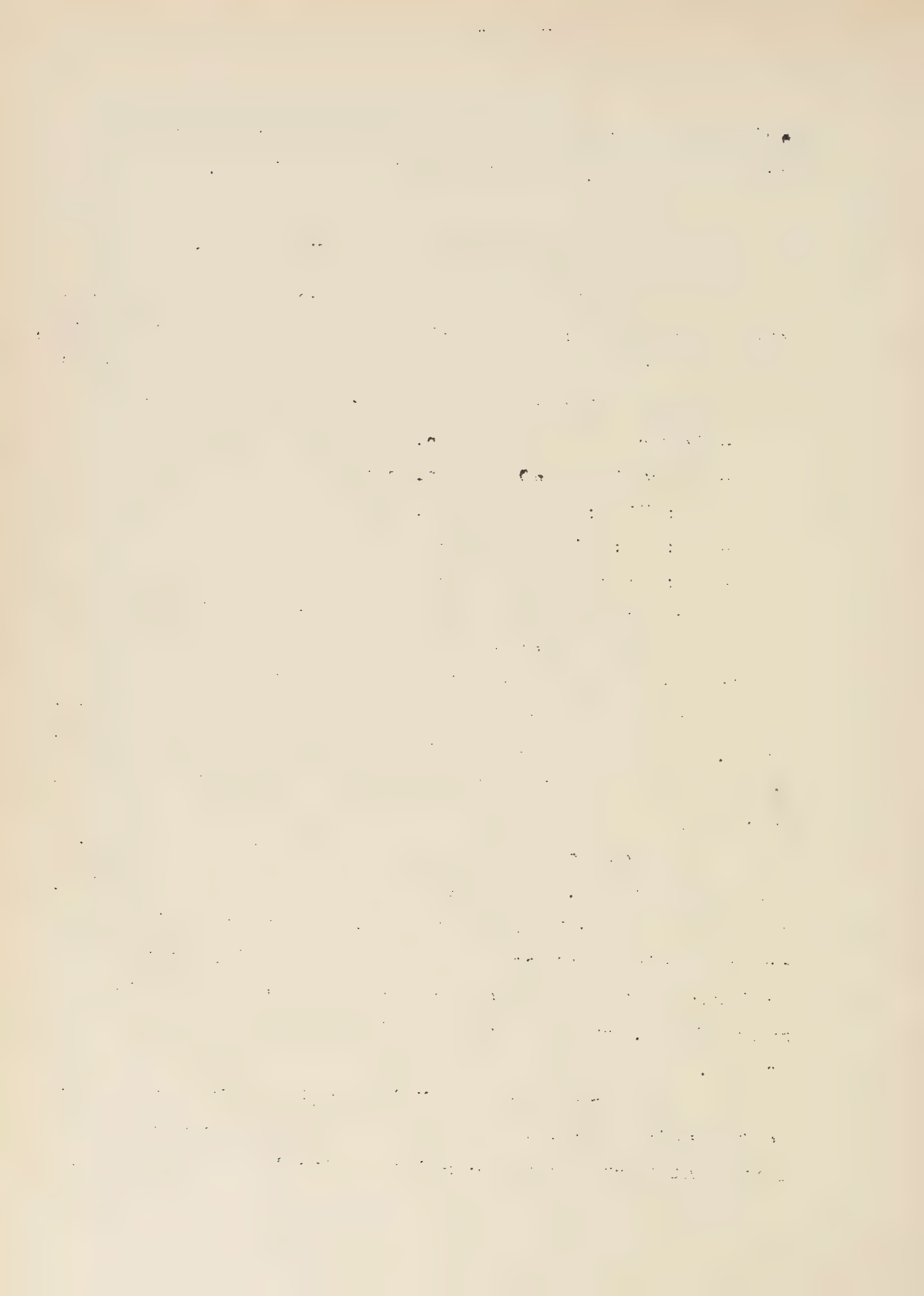
- iodure 10 à 20 p. cent
- thyroxine 60 à 65 p. cent
- 3 : 3' : T2 5 à 10 p. cent
- 3 : 5 : 3' T3 traces
- 3 : 3' : 5' T3 traces

- produit du métabolisme des iodothyronines: traces

Il faut également noter que la présence d'iodotyrosines paraît exclue chez les sujets normaux. Par contre, STANBURY a montré que chez certains goitreux avec hypothyroïdie grave, on peut trouver dans le sang M I T et D I T, ce phénomène paraît attribuable à un manque congénital de dés-halogénase .

L'iode organique est fermement lié aux protéines plasmatiques. La thyroxine se fixe sur une globuline, sans doute une α_2 glycoprotéine. Cet iode organique est presque uniquement constitué de dérivés biologiquement actifs, on peut ainsi considérer que l'iode protidique du sang (P B I, protéine bound iodine) représente l'iode hormonal .

Les hormones thyroïdiennes (thyroxine et tri iodo thyronine) après leur passage dans le plasma diffusent lentement vers les espaces interstitiels et les cellu-



les réceptives .

2 - Les voies du catabolisme des hormones sont encore assez obscures .

a) Le rôle métabolique du foie n'est pas encore complètement élucidé :

- une partie de la thyroxine est secrétée par la voie biliaire sous forme glycuco-conjuguée pour être réabsorbée au niveau du gros intestin, réalisant un véritable cycle entéro-hépatique.

- une partie n'est pas réabsorbée et est excrétée par voie fécale .

b) La majeure partie des hormones est cependant catabolisée au niveau des récepteurs et le sort final des iodothyronines est de subir dans les tissus de l'organisme une déshalogénation et une destruction complète de leur molécule .

L'existence d'une déshalogénase tissulaire effectuant cette transformation, a été prouvée dans de nombreux organes (rein, coeur, foie, rate, cerveau, muscles). Mais, d'autre part, une partie des iodothyronines semble subir dans les tissus périphériques une désamination suivi d'une décarboxylation, qui les transforment en dérivés pyruviques et acétiques. Et, pour certains, ces dérivés thyropyruviques ou thyroacétiques seraient les formes actives des hormones au niveau des tissus: l'augmentation de la consommation d'oxygène par les tissus périphériques est quasi-immédiate après administration d'acide triiodo ou tetraiodoacétique, alors qu'elle ne se manifeste qu'après un temps de latence après injection de thyroxine ou de triiodothyronine.

Ainsi, les hormones sont dégradées :

- par glycuco-conjugaison hépatique
- par désioduration tissulaire, ou oxydation des chaînes polypeptidiques en dérivés acétiques,

et l'iode libéré par la dégradation de l'hormone entre à nouveau dans le cycle de l'iodure, il est éliminé par les urines ou fixé par la thyroïde .

L'hormonogénèse thyroïdienne comporte donc plusieurs étapes successives :

1- Captation par la thyroïde des iodures du plasma, puis oxydation enzymatique de l'iodure et fixation de l'iode sur les protéines qui forment la thyroglobuline

2- A l'intérieur de la thyroglobuline:

- ioduration progressive de la tyrosine avec formation successive de moniodotyrosine puis de diiodotyrosine
- condensation de ces dernières avec formation des iodothyronines qui seront suivant les besoins directement secrétées dans la circulation générale ou stockées dans la molécule de thyroglobuline.

3- Enfin, libération des hormones contenues dans la thyroglobuline et désioduration in situ, des iodotyrosines.

L'influence de l'antéhypophyse se manifeste à tous ces stades, et la sécrétion ^{de la thyroïdostimuline} dépend, en partie, du taux d'iode stable plasmatique .

Malgré de nombreuses incertitudes, ce schéma physiologique permet de comprendre les différents mécanismes responsables de l'hypothyroïdie par défaut de synthèse hormonale. Après les travaux de STANBURY et QUERIDO, on admet qu'ils sont de 3 ordres :

- anomalie de transformation de l'iode minéral en iode organique
- anomalie de condensation des iodotyrosines entre elles
- anomalie de désioduration des iodotyrosines

Il n'est sans doute pas exclu qu'il existe d'autres processus plus complexes non encore élucidés et viciant également la genèse hormonale thyroïdienne .

De toute façon, les troubles actuellement reconnus semblent relever d'altérations métaboliques intéressant spécialement les systèmes enzymatiques nécessaires à l'élaboration des hormones .

CHAPITRE III -

ETUDE PHYSIO-PATHOLOGIQUE

DE LA GOITRIGENESE .

Le goitre se développe toujours sous l'action de l'hypersécrétion de T.S.H. aboutissant à l'hyperplasie thyroïdienne. Celle-ci est liée non à une lésion de la région diencéphalo-hypophysaire, mais à une stimulation de ce centre par un trouble de l'équilibre hormonal. Dès que la thyroxinémie est en défaut, la région diencéphalo-hypophysaire réagit par une forte sécrétion de T.S.H. C'est ainsi que le goitre simple doit être interprété comme une hyperplasie réactionnelle à des modifications du taux des hormones périphériques circulantes .

L'hormone thyroïdienne occupe donc une place impor-

tante dans la physiologie de la glande thyroïde normale. C'est elle qui contrôle les variations histologiques du follicule thyroïdien: une stimulation hypophysaire se traduit par un aspect d'activation ou d'hyperplasie, aboutissant à la libération de l'hormone thyroïdienne. Inversement, une diminution de la sécrétion de T.S.H. provoque la mise au repos du follicule et l'involution colloïde, c'est-à-dire le stockage des précurseurs de l'hormone .

Parallèlement, le débit sécrétoire thyroïdien règle la production d'hormone thyroïdienne. Toute insuffisance de sécrétion de thyroxine détermine une stimulation hypophysaire qui déclenche une hyperplasie réactionnelle de la thyroïde.

Cette hyperplasie thyroïdienne est le stade initial du cycle évolutif des goitres. En effet, à partir du moment où la glande thyroïde est devenue incapable d'assurer une sécrétion normale, elle va subir par étapes successives des transformations anatomiques, et cette évolution est irréversible et progressive tant que dure le trouble hormonal primitif, c'est-à-dire la carence thyroïdienne .

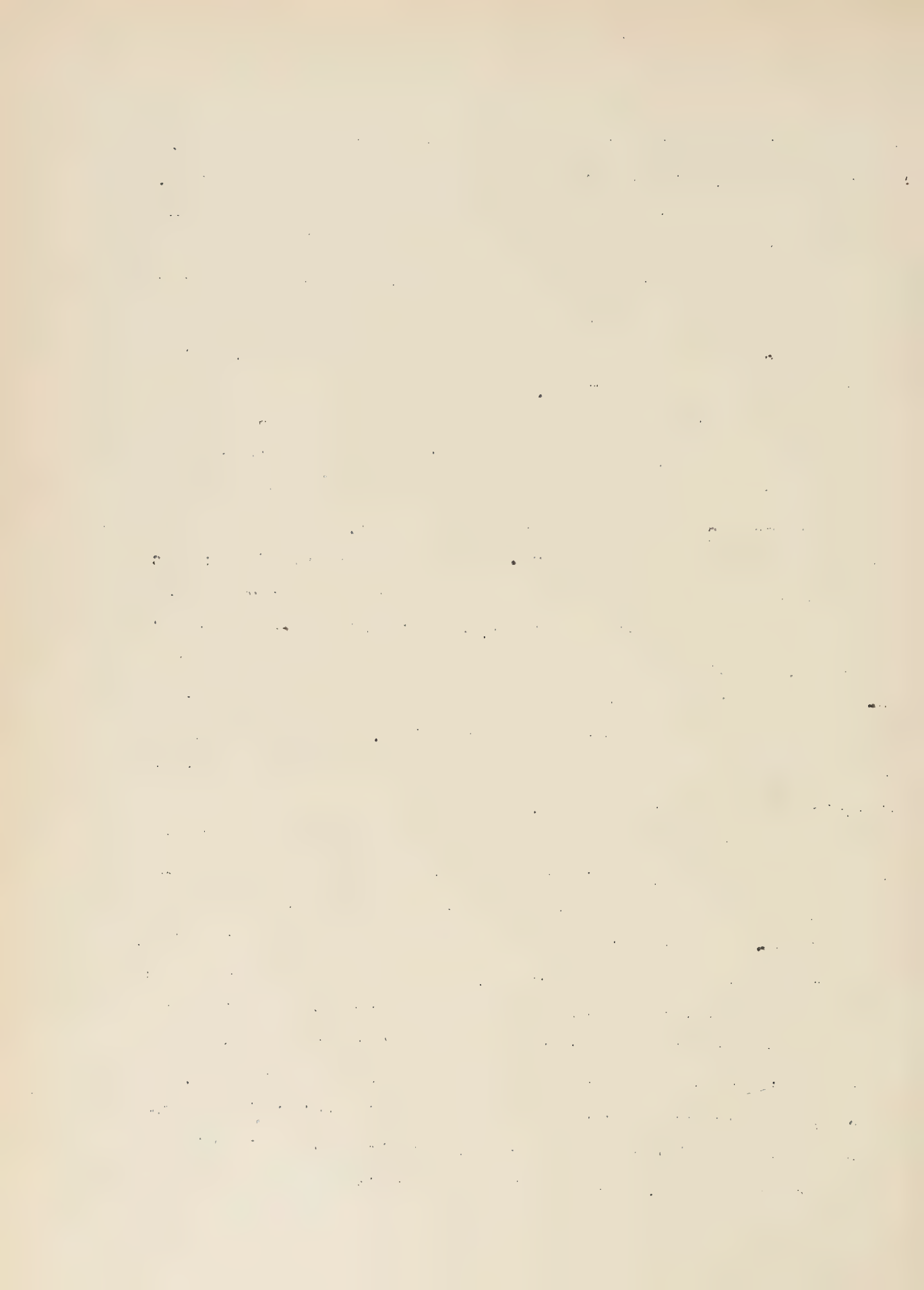
Tout goitre débute nécessairement par un stade hyperplasique, auquel fait suite l'involution colloïde; ce sont là les deux aspects fondamentaux des goitres diffus. Secondairement, apparaîtront des aspects nouveaux, du fait de l'organisation de la trame conjonctive ou de certaines différenciations du parenchyme thyroïdien.

Il n'est pas de goitre qui ne soit à l'origine une hyperplasie réactionnelle, commandée par une hypersecretion de T.S.H., elle-même secondaire à une carence en thyroxine. Le goitre parenchymateux hyperplasique est donc

toujours l'aspect initial de toute évolution goitrigène. Anatomiquement, l'architecture vésiculaire est conservée, mais les éléments en sont constitués presque exclusivement par l'assise épithéliale, faite de cellules hautes, tandis que la colloïde manque. Cet aspect n'est pas définitif; malgré la persistance de la stimulation hypophysaire la glande est gagnée par l'involution et, peu à peu, est réalisé le goitre colloïde .

Sous l'influence des protéines iodées accumulées dans les vésicules, le goitre se modifie, il est d'autant plus volumineux que la poussée hyperplasique aura permis une plus grande multiplication cellulaire. Chaque vésicule est distendue par une colloïde dense, non vacuolisée: tous les intermédiaires existent entre les formes microfolliculaires et macro-folliculaires. Mais il n'est pas rare d'observer, en outre, des aspects de transition avec le goitre hyperplasique, représenté par des éléments caractéristiques au sein de l'involution colloïde. Le stroma collagène se dessine avec plus ou moins de netteté et la vascularisation est peu abondante .

A côté de ces deux aspects, goitre hyperplasique et goitre colloïde, il n'est pas rare d'observer des aspects un peu particuliers: le goitre trabéculaire, parfois désigné sous le nom d'adénome foetal, le goitre papillaire, le goitre à cellules de Hurthle. Ils posent des problèmes nosologiques car ils représentent une différenciation du dispositif épithélial primitif, et la bénignité de ces goitres n'est pas toujours aisée à mettre en évidence. Ils semblent se constituer à la faveur de réceptivités tissulaires particulières et de prédispositions constitutionnelles ou acquises. Le potentiel sécrétoire de ces goitres



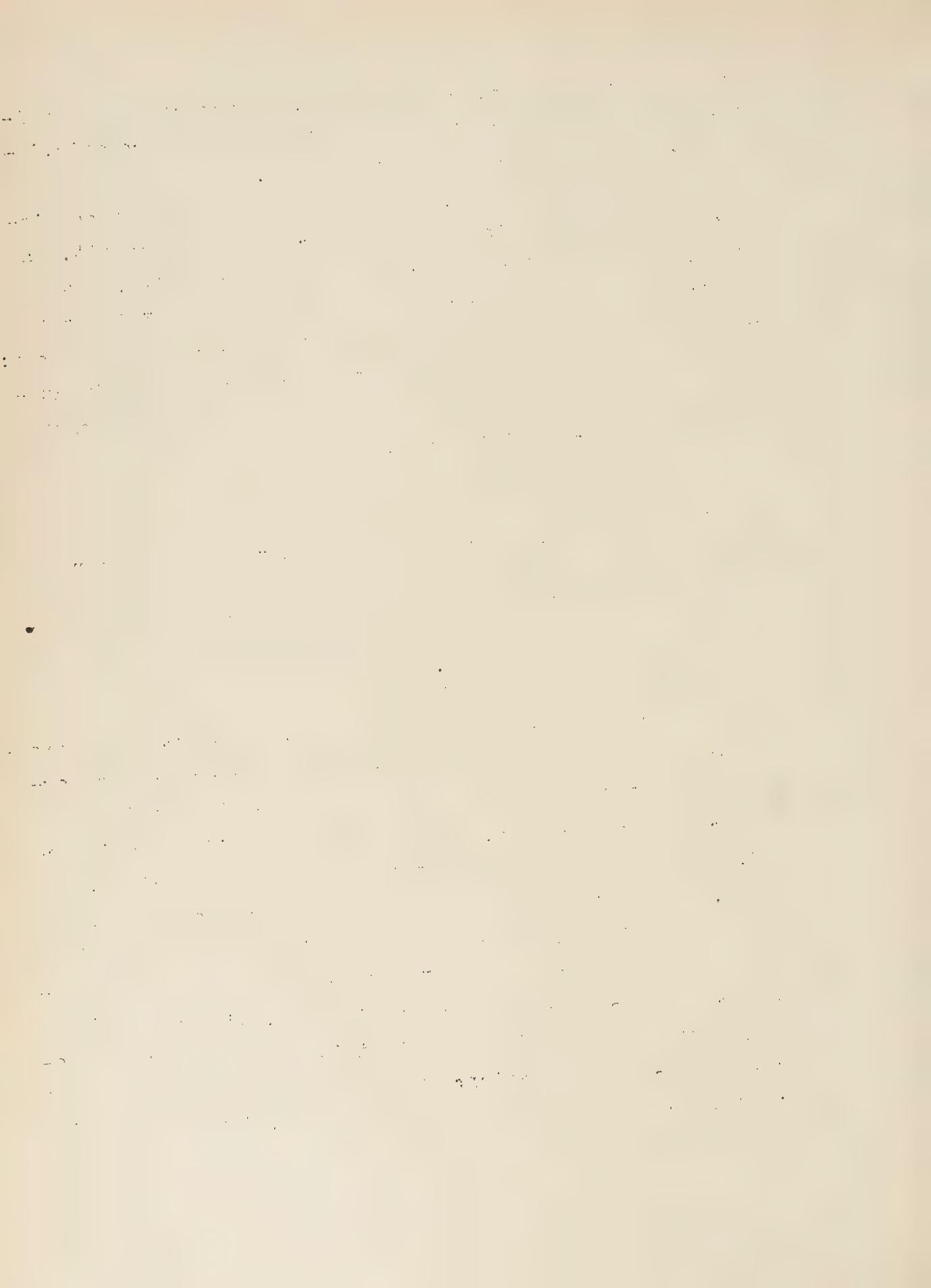
est toujours très modéré. Là encore, des aspects de transition avec les deux variétés principales (hyperplasie, involution colloïde) peuvent s'observer.

Ultérieurement, on assiste à la constitution d'adénomes, l'organisation des fibres collagènes aboutit, en effet, à la formation de cloisonnement capsulaire. Les territoires glandulaires isolés du tissu thyroïdien ont une destinée variable et peuvent réaliser plusieurs types: adénome solitaire, kyste thyroïdien ou goitre multinodulaire, dans lesquels les aspects histologiques les plus variés sont mis en évidence.

CHAPITRE IV -

A S P E C T S des H Y P O T H Y R O I D I E S par T R O U B L E C O N G E N I T A L de la S Y N T H E S E H O R M O N A L E .

L'existence de syndromes cliniques liés à un trouble congénital de la synthèse ou de la sécrétion des hormones thyroïdiennes a été reconnue grâce à l'utilisation de techniques récentes, en particulier de l'iode radio-actif. Ces insuffisances thyroïdiennes se différencient, en effet, nettement du myxoedème par atrophie congénitale par la fixation élevée ou tout au moins normale de l'I¹³¹ au niveau du corps thyroïde. Ce contraste entre des signes cliniques, le plus souvent discrets, d'hypothyroïdie et une fixation élevée du radio-iode est le caractère dominant de cette affection. Un autre élément paradoxal est l'existence, dans un grand nombre de cas, d'un goitre qui



traduit la réaction hyperplasique du corps thyroïde . Enfin, cette affection est bien souvent une maladie familiale, les membres d'une même fratrie pouvant être atteints à des degrés divers.

Il est vraisemblable qu'une meilleure connaissance des troubles de l'hormonogénèse thyroïdienne permette de ranger dans ce chapitre un certain nombre de cas rangés classiquement sous d'autres rubriques, crétinisme goitreux, goitre sporadique simple, voire même thyroïdites chroniques. Ces notions ne pourront se vérifier que par la diffusion et l'application courante des méthodes d'investigation de la glande thyroïde .

Quelque soit le mécanisme physio-pathologique responsable de ces hypothyroïdies, elles ont un aspect clinique assez uniforme pour permettre une description d'ensemble .

ETIOLOGIE :

L'étiologie de ces affections est dominée par l'incidence héréditaire. En effet, l'hypothyroïdie par anomalie congénitale de l'hormonogénèse, apparaît comme une maladie familiale: 17 familles groupent à elles seules 47 cas parmi les 76 observations actuellement rapportées. HUTCHINSON et Mc GIRR ont même observé huit cas dans une même famille où les mariages consanguins sont nombreux. CLAYTON rapporte 6 cas dans une fratrie, SEXTON les observations de 5 cousins. Certains pensent qu'il s'agit d'une maladie génétique à transmission récessive simple. Il semble également que ces hypothyroïdies se transmettent, non comme un, mais comme plusieurs caractères génétiques communs .

L'enquête familiale systématique est très souvent instructive. Parmi les observations rapportées, le caractère familial est authentifié dans 59 cas par l'atteinte de frères ou de cousins. Dans les autres observations, on retrouve parmi les collatéraux plus ou moins éloignés, des sujets porteurs de goitre, d'autres ayant des signes discrets d'hypothyroïdie passés inaperçus ou des anomalies psychiques (arriération mentale en particulier); les manifestations pouvant être la traduction à un degré minime d'un trouble métabolique hormonal. Cependant, la preuve n'en est pas toujours fournie. Bien rares sont les observations où une de ces anomalies n'est pas mentionnée. 8 cas seulement paraissent survenir de façon isolée, l'enquête familiale n'ayant rien révélé ou n'ayant pu être menée à bien pour des raisons variées. Le jeune malade dont nous rapportons l'observation, semble appartenir à ce dernier groupe: ses parents sont bien portants, il a 5 frères et soeurs, mais ni les uns ni les autres n'ont pu être examinés, et les renseignements familiaux que nous espérons obtenir ne nous ont pas été fournis .

En dehors de cette incidence familiale, on ne retrouve aucun autre facteur étiologique. Il n'existe, en particulier, pas de systématisation géographique comme dans le crétinisme endémique. D'autre part, la notion d'une carence iodée ou d'un régime goitrigène dans les antécédents immédiats peut être exclue. Par ailleurs, est éliminée la possibilité d'un traitement intempestif par les médicaments antithyroïdiens ou par radiothérapie cervicale .

Dans les observations recueillies actuellement, il n'a pas été noté de prédominance sur un sexe: garçons et filles paraissent également atteints .

Enfin, certains auteurs ont signalé l'association à des malformations congénitales, en particulier cardiaques .

Au total, au point de vue étiologique, le caractère familial est prédominant :

- atteinte de plusieurs membres d'une même famille
- consanguinité des parents
- anomalies plus ou moins importantes chez les collatéraux.

CARACTERES CLINIQUES :

I) Date d'apparition des signes:

Les premiers symptômes d'hypothyroïdie par troubles congénital de l'hormogénèse apparaissent à une date variable .

Dans 25 p. cent environ des cas publiés, les signes d'hypothyroïdie sont évidents ou, du moins, reconnaissables dès les premiers mois de la vie. L'insuffisance thyroïdienne est précoce et d'emblée intense .

Le plus souvent, il est difficile d'indiquer avec certitude le moment où a débuté l'affection, et l'hypothyroïdie n'est reconnue qu'au cours des premières années. Parfois même, une insuffisance thyroïdienne discrète peut n'être découverte qu'aux alentours de la 10ème année. Notre malade appartient à ce groupe, le goitre découvert chez lui à l'âge de 9 ans, semblant avoir été la première manifestation clinique.

Parfois, le tableau clinique n'est réalisé que tardivement. Récemment, DECOURT a rapporté l'observation d'un malade de 60 ans où un myxoedème sévère s'est développé en quelques mois, en même temps qu'un goitre diffus.

2) Tableau clinique :

a) Les signes d'insuffisance thyroïdienne ne sont jamais aussi accentués que dans le myxoedème par athyroïdie congénitale, mais ils sont cependant assez nets pour attirer l'attention .

- l'infiltration pseudo-oedémateuse des téguments est souvent absente, ou, tout au moins, peu intense . Ceci confère à cet aspect d'insuffisance thyroïdienne de l'enfant une physionomie un peu spéciale, qui la distinguerait du myxoedème par athyroïdie .

- les autres troubles morphologiques diffèrent assez peu de ceux des descriptions habituelles, bien qu'ils soient en règle plus modérés .

Le retard statural est plus ou moins net; il s'accroît avec l'âge. Il était de 15 p.100 chez notre malade . Les altérations squelettiques portent avant tout sur la croissance des membres, tandis que le développement de la tête et du thorax est pratiquement normal. Jamais n'est réalisé le tableau historique du nanisme dysharmonieux .

L'examen radiographique est capital, car il met en évidence un signe important, le retard d'ossification en général très considérable, par comparaison des différents points présents avec ceux des tables standard . En outre, les clichés relèvent les dysgénésies épiphysaires qui permettent d'affirmer l'origine congénitale d'hypothyroïdies en apparence tardives, et de fixer la date approximative du début des troubles .

Le retard du développement intellectuel est constant, d'autant plus marqué que l'hypothyroïdie est précoce et sévère. Les troubles diffèrent peu de ceux observés

dans le myxoedème congénital thyroïdoprive, tous les intermédiaires existant depuis la simple débilité jusqu'à l'idiotie. Cependant, l'arriération intellectuelle est moins importante dans les hypothyroïdies discrètes. Le quotient intellectuel de notre malade était de 0,78.

b) Le tableau clinique de ces hypothyroïdies par trouble de la synthèse hormonale demeure, dans l'ensemble, relativement modéré. Mais la présence d'un goitre lui confère une physionomie particulière; cet élément paradoxal n'est pas constant, il est signalé 58 fois dans les 76 observations publiées actuellement .

Il est exceptionnellement découvert à la naissance ou dans les premières semaines de la vie . JACKSON aurait noté une légère augmentation de volume du corps thyroïde chez un nourrisson de 8 mois . Habituellement, bien que l'hypothyroïdie soit congénitale, il n'apparaît qu'après l'âge de 5 ans, parfois même plus tard, comme dans notre observation, où il a été découvert à l'âge de 9 ans.

Le goitre est toujours bilatéral, diffus ou nodulaire, de consistance ferme . Son volume est variable d'un malade à l'autre . Au début, simple hypertrophie thyroïdienne, il augmente lentement, pouvant même prendre d'énormes proportions et entraîner des troubles de compression. Ceux-ci sont extrêmement rares, et en règle le goitre est de taille modérée .

Sous l'effet de l'opothérapie thyroïdienne, le goitre régresse rapidement. Il faut signaler que les hypothyroïdies traitées précocement et de façon continue ne s'accompagneront jamais d'hyperplasie thyroïdienne. Celle-ci n'apparaît que si le traitement est tardif ou insuffisant .

EVOLUTION :

L'hypothyroïdie par trouble congénital de l'hormonogénèse est remarquablement influencée par l'opothérapie thyroïdienne, à condition que le traitement soit appliqué précocement et poursuivi indéfiniment à dose suffisante .

Les signes d'insuffisance thyroïdienne tendent à disparaître à plus ou moins brève échéance. Les altérations somatiques régressent en général rapidement et de façon complète: croissance et puberté se font régulière - ment ou presque. Par contre, l'action sur le retard intellectuel est moins constante. Cette dissociation somato - psychique est d'autant plus fréquente que ces hypothyroïdies sont reconnues et traitées tardivement .

L'action sur le goitre est très instructive, et quasi expérimentale. En effet, après quelques mois de traitement, parfois même quelques semaines, le goitre amorce une regression pour disparaître complètement. Si l'opothérapie thyroïdienne est interrompue, le goitre réapparaît, mais reste sensible au traitement substitutif. L'administration d'iodure n'a aucune influence favorable sur le goitre, bien au contraire, elle peut être responsable d'une poussée évolutive du goitre .

La réponse très satisfaisante de ces hypothyroïdies à l'hormonothérapie suggère l'intégrité des récepteurs tissulaires périphériques. De même, l'opothérapie thyroïdienne tend à rétablir des corrélations normales thyro-hypophysaires; en effet, l'hyperplasie thyroïdienne résulte d'une stimulation prolongée par l'hormone thyroïdienne, elle-même secondaire à l'insuffisance de l'hormone thyroïdienne circulante .

ASPECTS HISTOLOGIQUES DU GOITRE :

L'étude histologique du goitre, grâce à la biopsie thyroïdienne, montre dans les cas où elle a pu être effectuée, des aspects absolument superposables . Les coupes histologiques décèlent une hyperplasie thyroïdienne polymorphe .

La plus grande partie du tissu thyroïdien est constitué de travées adénomateuses très denses sans vésicules ni substance colloïde, et de zones d'atrophie.

Il existe quelques rares îlots ayant un aspect d'activité à structure vésiculaire, mais ces vésicules sont en règle anormales par leur pauvreté en colloïde et ne contiennent que peu de substance colorable par la méthode de Hotchkiss - Mc Manus.

D'autre part l'aspect de l'épithélium est assez caractéristique : les cellules sont hautes, de taille souvent inégale et parfois groupées en végétations à l'intérieur de la vésicule .

Parfois, l'irrégularité de forme et de volume des noyaux cellulaires, ainsi que la disposition des travées cellulaires au contact des vaisseaux peuvent donner l'impression histologique de malignité, que vient infirmer ultérieurement la bénignité de l'évolution clinique mais qui , dans certains cas a pu conduire à la thyroïdectomie .

Dans quelques cas, on observe une fibrose plus ou moins importante, exceptionnellement une infiltration lymphocytaire .

A cet aspect anatomique hétérogène paraît correspondre une hétérogénéité fonctionnelle du corps thyroïde . Celle-ci a pu être démontrée par les autoradio -

graphies effectuées sur le fragment prélevé par biopsie, 48h.après une ingestion d'iode radio-actif. Le radio- isotope se fixe en îlots irrégulièrement répartis à l'intérieur du parenchyme thyroïdien. Il existe aussi bien dans les zones trabéculées que dans les zones vésiculées. Il s'accumule surtout à l'intérieur des cellules dans les zones à structure vésiculaire, mais peu dans la substance colloïde intravésiculaire.

ASPECTS BIOLOGIQUES :

I) 2 examens complémentaires de routine viennent confirmer, s'il en est besoin, la réalité de l'insuffisance thyroïdienne :

- le métabolisme basal est toujours inférieur à la normale, dans les cas où sa mesure a pu être faite, car chez le jeune enfant on se heurte souvent à des difficultés techniques .

- le taux du cholestérol sanguin est en règle élevé, souvent supérieur à 3grammes . Cette élévation de la cholestérolémie peut être en défaut. Elle permet lorsqu'elle existe de suivre l'évolution de l'affection , diminuant sous l'influence de l'opothérapie thyroïdienne, s'élevant à nouveau si le traitement substitutif est interrompu. Ces variations, en fonction du traitement seraient même le meilleur argument diagnostique du myxœdème , du moins chez l'enfant .

2) Bien plus importantes sont les méthodes récentes d'exploration de la fonction thyroïdienne, elles permettent d'identifier la lésion biochimique responsable de l'hypothyroïdie et de mesurer l'importance des désordres métaboliques .

L'épreuve de fixation thyroïdienne d'iode radio-actif est capitale. Elle révèle le caractère essentiel de ces insuffisances thyroïdiennes : la fixation accrue du radio-isotope permettant d'évaluer l'avidité du corps thyroïde pour l'iode .

La technique habituelle consiste en l'ingestion d'I I31, à des doses variables suivant l'âge, comprises entre 50 et 100 microcuries. Les mesures de fixation sont effectuées au compteur de Geiger Muller au bout de 6 h., 24h., 48h.; certains auteurs les poursuivent même les jours suivants. Chez l'enfant, dans les 48 premières heures, on admet que la courbe de fixation normale est en plateau entre 23 et 30% de la dose ingérée .

a) L'étude comparative des cas publiés montre que le taux de fixation est supérieur à 30% dans 60 cas sur 76. Certaines observations font état d'une fixation supérieure à 80%. Dans 9 cas, la fixation apparaît normale, entre 20 et 30% . Enfin, dans 3 cas, la fixation est plus faible, inférieure à 20%. ZONDEK signale un cas où la fixation globale de 14% était triplée au niveau d'un nodule. Mais une notion importante se dégage de cette étude : le taux de fixation est toujours plus élevé que celui qui est constaté dans les myxoedèmes par athyroïdie congénitale .

b) L'allure de la courbe de fixation n'est pas superposable dans tous les cas . Le maximum est, en général, atteint entre la 4ème et la 6ème heure; ensuite, la courbe décroît en pente faible pendant les jours suivants, ou bien, elle demeure élevée en plateau pendant plusieurs jours pour décroître après une ou parfois 2 semaines .



Plusieurs types de courbes ont pu ainsi être observées, sans qu'il soit d'ailleurs possible de conclure de manière péremptoire à l'existence d'une relation entre la fixation et le trouble hormonal . Trois aspects sont souvent mis en évidence :

- ascension rapide dès la 3ème heure, puis plateau ou descente lente

- ascension très rapide, puis descente presque immédiate

- ascension plus progressive de la 6ème à la 24ème heure, puis décroissance régulière .

L'allure de la courbe de fixation d'iode radio-actif de notre malade correspond à ce dernier aspect; de 38 p. 100 à la 6ème heure, la fixation est à 60 p. 100 à la 24ème heure, la courbe est ensuite régulièrement décroissante, et le taux de fixation est encore de 40 p. 100 au 6ème jour .

c) L'étude de la fixation thyroïdienne d'I 131 ne serait pas complète si on ne lui associait l'épreuve au thiocyanate de Potassium, surtout lorsque la fixation décrit une courbe faiblement décroissante . Cet antithyroïdien, dont le mécanisme est différent de celui du thiouracil, empêche la fixation au niveau de la glande de l'iodure plasmatique . Son administration entraîne une chute de la radio-activité thyroïdienne par fuite de l'iode, lorsque celui-ci reste dans la glande sous forme d'iodure, par défaut de l'enzyme oxydatif qui doit le transformer en iode organique . Il ne faut tenir compte que d'une chute brusque, atteignant au moins 30% de la fixation initiale . Cette épreuve permet donc, dans certains cas, d'identifier le trouble métabolique responsable de l'hypothyroïdie .

Par contre, la mesure de la radio-activité thyroïdienne après administration de thyroostimuline hypophysaire (test de QUERIDO) ne montre aucune augmentation de la fixation du radio-isotope .

3) Ainsi donc, devant un tableau clinique d'hypothyroïdie, une fixation élevée d'iode radio-actif doit orienter immédiatement vers l'existence de troubles de l'hormonogénèse thyroïdienne . Cependant, hormis l'éventualité d'une réponse positive à l'épreuve au thiocyanate de potassium, cette étude de la radio-activité ne permet pas de préciser le stade de la synthèse hormonale où se manifeste l'anomalie . Il devient alors nécessaire de s'adresser à des méthodes plus complexes , nécessitant le concours de bio-chimistes expérimentés . Les moyens d'étude de la fonction thyroïdienne sont de deux ordres :

- étude directe des fractions iodées du corps thyroïde
- étude indirecte par la mesure des composés iodés du plasma .

A- a) Parmi les moyens d'étude indirects, le plus courant est le dosage de l'iode protéique du plasma, c'est à dire de l'iode stable plasmatique lié aux protéines, considéré comme l'iode hormonal circulant . Le taux normal de l'iodémie protéique est compris entre $3,5^{\mu g}$ et $6^{\mu g}$ pour 100 ml. Dans plus de la moitié des cas rapportés l'iodémie est abaissée, située entre $2,5^{\mu g}$ et $1^{\mu g}$ pour 100 ml, parfois même inférieure à $1^{\mu g}$ pour 100 ml . Dans 9 cas, l'iodémie est normale entre $3,5^{\mu g}$ et $7^{\mu g}$ pour 100ml. Dans 3 cas enfin, l'iodémie protéique est supérieure à la normale . Ce phénomène paradoxal ne peut se concevoir

que si l'on admet la mise en circulation d'une quantité importante de composés iodés et iodo-protidiques totalement dépourvus d'activité hormonale, en même temps qu'une faible quantité d'hormone thyroïdienne .

Plus précise est la méthode de dosage utilisant une extraction au butanol qui mesure électivement la thyroxine et la tri-iodo-thyronine. Dans l'hypothyroïdie, le taux de l'iode butylo-soluble est compris entre 0 et $2 \frac{\mu\text{g}}{100 \text{ p. ml}}$, toujours inférieur à 3,5 p. 100 ml. Les difficultés techniques de cette méthode ne permettent pas actuellement son emploi en pratique courante. On se contente du dosage de l'iode protéique plasmatique. En montrant en règle chez ces hypothyroïdiens des taux inférieurs à la normale, il permet d'apporter la preuve d'un trouble du métabolisme iodé avec insuffisance de l'hormonogénèse ou de l'hormono sécrétion .

b) D'autres méthodes ont été proposées pour étudier la sécrétion hormonale, en se fondant sur la vitesse de réapparition dans le plasma de l'iode radio-actif hormonal, après ingestion d'I I3I .

a) La mesure de la radio-activité plasmatique totale est instructive, car elle est l'indice de la sécrétion thyroïdienne . Chez le sujet normal, la radio-activité totale du plasma d'abord élevée, décroît rapidement dès les premières heures, puis plus lentement en tendant vers l'horizontale . A la 24ème heure et au-delà, la normale est environ 0,7 % de la dose ingérée par litre de plasma.

Chez 27 sujets atteints d'hypothyroïdie par troubles de l'hormonogénèse, cette mesure a été inférieure à la

normale dans 6 cas; ailleurs elle était supérieure à 0,7 % .

b) Il est intéressant de comparer la radio-activité plasmatique totale avec la mesure de l'iode radio-actif plasmatique fixé aux protéines et celle de l'iode butylo-soluble d'une part ,la radio-activité des hématies d'autre part . Ces mesures sont faites à la 24ème heure . Le rapport
$$\frac{\text{radio-activité des hématies}}{\text{radio-activité du plasma}}$$

évalue les proportions d'iode se trouvant sous forme hormonale ou inorganique, car l'iode hormonal ne pénètre pas dans les globules rouges, tandis que l'iodure diffuse à travers la paroi des globules et peut y atteindre une concentration élevée .

Les résultats enregistrés chez des malades atteints d'hypothyroïdie par troubles de l'hormonogénèse paraissent parfois discordants, mais il convient de rappeler que le passage de l'iode radio-actif dans la circulation mesure non des quantités, mais seulement la vitesse avec laquelle les composés iodés passent de la thyroïde dans le plasma .

Les mesures de l'I I3I plasmatique fixé aux protéines exprimées en % de l'I I3I total du plasma donnent des résultats variables, mais généralement élevés .

Dans 4 cas, la fraction butylo- soluble (c'est à dire la fraction qui semble correspondre à l'iode hormonal) est réduite à 15 ou 30% de l'iode radio-actif plasmatique total, soit le 1/3 ou le 1/4 du pourcentage normal .

Dans 6 autres cas, le rapport de la radio -

activité de l'iode butylo-soluble à la radioactivité de l'iode radio-actif plasmatique total est pratiquement normal, c'est-à-dire de 45 à 80%; le rapport radio-activité des hématies est abaissé, indiquant que radio-activité du plasma dans ces cas, une fraction importante de l'iode circulant est sous forme organique. Mais, chez ces malades, l'existence d'une iodémie protéique basse indique que l'iode hormonal est en quantité minime dans la circulation.

c) Plus précise semble être l'analyse chromatographique des composés iodés du plasma après ingestion d'iode radio-actif. L'identification et la mesure de la radio-activité des différentes taches observées est riche d'enseignements. Plusieurs éventualités sont possibles:

- présence d'iode minéral seulement
- présence de mono ou de di-iodo-tyrosine et absence complète ou presque complète de thyroxine et d'iodothyronines.
- présence d'une fraction protéique non identifiée (HUTCHINSON)
- présence de M I T et D I T à la 24ème heure; puis 48 heures après l'ingestion d'I I¹³¹, diminution des précurseurs hormonaux avec apparition de composés iodés ayant les caractères chromatographiques des iodothyronines.

Les résultats de la chromatographie sont incontestablement bien supérieurs à ceux des autres procédés.

d) Enfin, parmi les moyens d'étude indirects de la fonction thyroïdienne, prend place l'étude de

l'élimination urinaire de l'I I3I . Elle est normalement inversement proportionnelle à l'intensité et à la durée de la fixation thyroïdienne . Mais en fait, l'intérêt pratique de cette méthode est assez restreint .

B- Toutes ces méthodes comportent cependant des limites, car elles ne permettent qu'une étude de l'iode extra- thyroïdien . Elles ne sont que le reflet du fonctionnement thyroïdien . Ainsi, chaque fois qu'il existe un goitre, il est intéressant de préciser les proportions respectives des fractions iodées à l'intérieur du parenchyme thyroïdien . La biopsie chirurgicale du goitre est, en effet, facilement réalisable .

a) La teneur du parenchyme thyroïdien en iode stable protéique a été trouvée inférieure à la normale dans les cas où ce dosage a été effectué .

b) L'étude des composés iodés intrathyroïdiens permise par la biopsie du goitre effectuée 48 heures après administration d'iode radio-actif est plus instructive .

Les procédés d'extraction dérivés de la méthode de Chaikoff montre que le corps thyroïde chez ces malades contient peu d'I I3I thyroxinien comparativement à l'iode radio-actif lié aux mono et di iodo tyrosines et à l'iode I3I minéral .

D'autre part, l'analyse chromatographique des solutions obtenues à partir de broyat du tissu thyroïdien est susceptible d'apprécier les proportions respectives des composés iodés présents dans le tissu thyroïdien . Plusieurs techniques sont possibles . Ainsi, après hydro-

lyse par la soude, STANBURY n'a trouvé dans un cas que de l'iode minéral, aucun composé iodé organique n'étant présent. Dans un autre cas, il a mis en évidence des traces de thyroxine contrastant avec l'abondance de l'iode minéral, de mono et di iodo . tyrosine. L'hydrolyse enzymatique (par la papaïne et les protéinases pancréatiques totales) fournit des résultats analogues. Les travaux de ROCHE et collaborateurs ont montré ,en outre, la supériorité de cette technique . Chez un malade, STANBURY ne trouve que 3,4 % d'I I3I thyroxinique et 3,4 % d'I I3I lié à la triiodo-thyronine . Chez un autre malade, étudié par LELONG et MICHEL, la radioactivité thyroxinique est seulement de 1% tandis que l'I I3I lié à la mono et di iodo tyrosine représente 95% de la radio-activité totale .

Le fractionnement chromatographique montre ainsi, selon les cas, l'absence de thyronines (thyroxine et triiodo thyronines) ou quand il en existe, leur extrême diminution . Normalement, la proportion d'iode sous forme de thyroxine ou de tri iodo thyronine devrait être égale ou supérieure à 15% .

c) Pour terminer, il faut encore rappeler les renseignements de l'auto-histo-radiographie du tissu thyroïdien après ingestion d'iode radio-actif, qui confirme l'hétérogénéité fonctionnelle du corps thyroïde, superposable à l'hétérogénéité anatomique .

o°o

Les techniques récentes (en particulier l'iode radio-actif, la chromatographie) permettent d'explorer de façon plus précise le fonctionnement thyroïdien par l'étude des composés iodés dans le plasma ou dans le parenchyme

lui-même. Elles ont permis de rattacher des tableaux cliniques d'hypothyroïdie à un trouble du métabolisme d'iode, à une anomalie de l'hormonogénèse ou de la sécrétion thyroïdienne. Les résultats des différentes investigations tendent à prouver que les mécanismes physiopathologiques sont multiples, très complexes et il persiste encore bien des inconnues. Toutefois, il est un point commun à ces insuffisances thyroïdiennes : la fixation accrue ou tout au moins normale de l'iode radio-actif au niveau du corps thyroïde. Les autres examens, en particulier la chromatographie du plasma, permettent de distinguer plusieurs types :

a) - il n'existe que de l'iode minéral, et l'anomalie porte sur le stade initial de la synthèse hormonale

b) - il existe des composés ^{iodés} organiques dans le plasma, mais deux éventualités s'observent :

- il n'existe que de la mono et de la di iodo tyrosine, c'est-à-dire des composés inactifs

- ou bien il existe de la thyroxine et de la tri iodo thyronine, et il faut alors envisager l'hypothèse d'un déficit quantitatif associé à l'anomalie qualitative.

C'est en se fondant sur les renseignements des examens biochimiques qu'a pu être tentée une classification physio pathologique de ces troubles hormonaux.

CHAPITRE V

P H Y S I O P A T H O L O G I E

=====

Une meilleure connaissance de la physiologie thyroïdienne, les renseignements fournis par l'étude biochimique de malades atteints d'hypothyroïdie, permettent d'entrevoir la complexité des mécanismes responsables de ces insuffisances thyroïdiennes. STANBURY et QUERIDO ont eu le grand mérite d'établir une classification et de définir 3 types physiopathologiques :

- a) anomalie de transformation de l'iode minéral en iode organique
- b) anomalie de condensation des iodo tyrosines entre elles
- c) anomalie de désioduration des iodo tyrosines

Si le premier trouble est facile à mettre en évidence, les 2 autres nécessitent des investigations très poussées. Par ailleurs, il apparaît très probable qu'un certain nombre de faits ne sont pas encore élucidés.

JOSEPH et coll., ont fait récemment une analyse très détaillée de ces anomalies congénitales de l'hormonogénèse thyroïdienne, mettant en évidence les caractères distinctifs des différents types physio-pathologiques actuellement connus et soulignant les rapports de ces affections avec des tableaux cliniques assez voisins. L'exposé suivant emprunte beaucoup à leur remarquable mise au point.

A- ANOMALIE DE TRANSFORMATION DE L'IODURE EN IODE ORGANIQUE :

Le tableau clinique des sujets atteints de cette anomalie n'a rien de caractéristique, l'hypothyroïdie ^{congénitale} est manifeste, l'existence d'un goitre y est fréquente, mais non constante. Le diagnostic repose sur les examens complémentaires. La fixation d'Iode radio-actif est toujours supérieure à la normale, mais l'injection, au cours de l'épreuve, de 1 g de thiocyanate de Potassium, met en évidence le caractère majeur : la chute brusque de la radio-activité thyroïdienne, atteignant au moins 30 % de la radio-activité initiale.

L'iodémie protéique est basse, inférieure à $2\mu\text{g}5$ pour 100 ml. L'analyse chromatographique du plasma, ainsi que l'étude chimique directe des composés iodés intrathyroïdiens, montre que le radio-iode se trouve uniquement sous forme minérale, il ne s'est pas combiné à la tyrosine.

Aussi, chez ces malades, le corps thyroïde est avide d'iode; il lui est possible de concentrer l'iodure capté dans le plasma, mais il s'avère incapable de transformer l'iodure en iode organique et de ^{le} fixer sur les dérivés de la tyrosine, pour produire des iodo-tyrosines.

Le thiocyanate, en permettant la sortie rapide de l'iodure non fixé dans la glande, entraîne une chute brusque de la radio-activité thyroïdienne.

Il semble donc que le trouble métabolique soit un défaut d'oxydation de l'ion-iodure, nécessaire à la naissance des iodo-protéines, et qu'il résulte de l'absence d'enzymes oxydatifs normalement présents dans les cellules thyroïdiennes. Le mécanisme intime de l'anoma-

-lie n'est pas connu et plusieurs hypothèses sont soulevées : inhibition d'une oxydase spécifique (peroxydase - cytochrome - oxydase) ou modification du potentiel oxydo-réducteur du milieu cellulaire .

Cette anomalie du métabolisme de l'iode ou du stade initial de l'hormonogénèse semble la plus rare parmi celles observées, mais elle est la plus aisée à identifier par l'épreuve au thiocyanate de potassium . Il en va autrement pour les autres troubles de la synthèse hormonale qui réclament des investigations biochimiques longues et délicates .

B- ANOMALIE DE TRANSFORMATIONS DES IODOTYROSINES EN IODO-THYRONINES :

Les troubles de l'hormonogénèse proprement dite sont très complexes. Cependant, dans ce groupe hétérogène, sont rassemblés des cas ayant quelques caractères communs : d'une part, transformation normale de l'iodure en iode organique dans la thyroïde comme en témoignent l'épreuve au thiocyanate et l'analyse chromatographique du tissu thyroïdien, d'autre part, diminution considérable de la quantité d'hormone dans le plasma mis en évidence par le dosage de l'iode protéique plasmatique .

STANBURY et QUERIDO distinguent deux groupes :

- ceux ayant une anomalie de condensation des iodotyrosines

- ceux présentant une anomalie de déshalogénation des iodotyrosines.

I) Anomalie de condensation des iodotyrosines:

Les observations rapportées et classées dans ce groupe comportent un goitre associé à des signes évidents d'hypothyroïdie .

La fixation thyroïdienne d'iode radio-actif est toujours très élevée, en règle supérieure à 50% de la dose administrée, à la 24ème heure; et il semble que dans la plupart des cas, la courbe de fixation persiste en plateau pendant plusieurs jours . Fait important, l'injection de thiocyanate de potassium ne modifie pas la radio-activité de la glande thyroïde et fournit la preuve que l'iodure est transformé en iode organique .

L'étude chromatographique après hydrolyse diastatique de la colloïde thyroïdienne apprécie les proportions respectives des différents composés iodés : l'iode minéral est à un taux normal ou même élevé (5 à 31%), les iodotyrosines sont par contre en proportion très élevée (68 à 95%), mais la thyroxine et les autres dérivés de la thyronine font complètement défaut .

La concentration en iode stable du corps thyroïde est basse chez ces sujets, et malgré l'hyperplasie de la glande, la quantité totale d'iode contenue dans la thyroïde est inférieure à la normale . D'autre part, malgré l'accumulation intra-thyroïdienne des iodotyrosines, on ne peut incriminer un défaut de déshalogénation; l'injection d'iodo-tyrosine radio-active le prouve en subissant une désioduration normale .

Ainsi donc, chez ces malades, le contraste entre l'importance des iodotyrosines et l'absence des iodothyronines à l'intérieur de la thyroïde suggère que la

glande est incapable de coupler les iodotyrosines en iodothyronines avec assez de rapidité pour assurer une sécrétion ^{hormonale} adéquate . Obéissant à un processus normal, la glande détruit les iodotyrosines pour récupérer l'iode; mais, du fait de l'insuffisance de production des thyronines, la thyroïde subit une hyperplasie . Le mécanisme de cette absence de condensation des tyrosines demeure inconnu, peut-être s'agit-il de l'absence d'un enzyme spécifique de ce couplage ; mais la preuve définitive de cette carence n'a pas été fournie .

2) Anomalie de déshalogénation des iodotyrosines

Comme les précédents, ce groupe associe hypothyroïdie et goitre . Les investigations biochimiques y sont également très instructives . L'iode protéique plasmatique c'est-à-dire l'iode hormonal, est normal ou abaissé. La fixation thyroïdienne d'iode radio-actif est précoce et intense, mais brève , avec une courbe présentant un angle de fuite qui traduit le passage rapide des composés iodés dans la circulation . Cette fuite rapide n'est pas influencée par l'administration de thiocyanate de potassium .

Chez ces malades, après ingestion d'iodure radio-actif, on constate la présence en grandes quantités dans le plasma et les urines d'iodotyrosines marquées . De même, après injection intra-veineuse de d.l. di iodo tyrosine marquée par l'Iode I¹³¹I, la majeure partie de la radio-activité injectée se retrouve dans les urines sous forme d'iodotyrosines et de dérivés iodo-protéiques sans activité hormonale; tandis qu'il

n'y pas d'élimination d'iodures. Chez les sujets normaux on ne retrouve dans les urines que des iodures et pas d'iodotyrosines .

Le passage dans le sang et dans les urines d'une quantité importante de mono- et di-iodo tyrosine est un phénomène pathologique, car normalement ces acides aminés iodés sont déshalogénés à l'intérieur de la glande. Tout se passe donc comme si les précurseurs hormonaux s'échappaient de la thyroïde à cause de l'absence d'un enzyme spécifique : une déshalogénase. Le résultat de cette anomalie est une fuite des iodotyrosines en quantité suffisamment importante pour entraîner une déperdition iodée appréciable et des perturbations dans la synthèse hormonale normale . Il est cependant difficile de savoir si le défaut de déshalogénation est lié à une anomalie enzymatique congénitale primitive ou s'il est secondaire à la saturation des systèmes enzymatiques par les importantes quantités d'iodotyrosines libérées.

D'autre part, certains auteurs pensent que le métabolisme iodé de ces malades est perturbé dans son ensemble et non pas seulement au niveau du corps thyroïde. Si la présence d'iodotyrosines paraît exclue chez les sujets normaux, certains pensent cependant que les iodotyrosines peuvent être déshalogénées même en dehors du parenchyme thyroïdien, soit par desioduration directe soit peut-être par desamination oxydative dans le foie et les reins . La présence, dans le plasma ou les urines, des iodotyrosines semblerait donc indiquer que le défaut de desiodase est généralisé à tout l'organisme et que le mécanisme hépato-rénal de désamination des

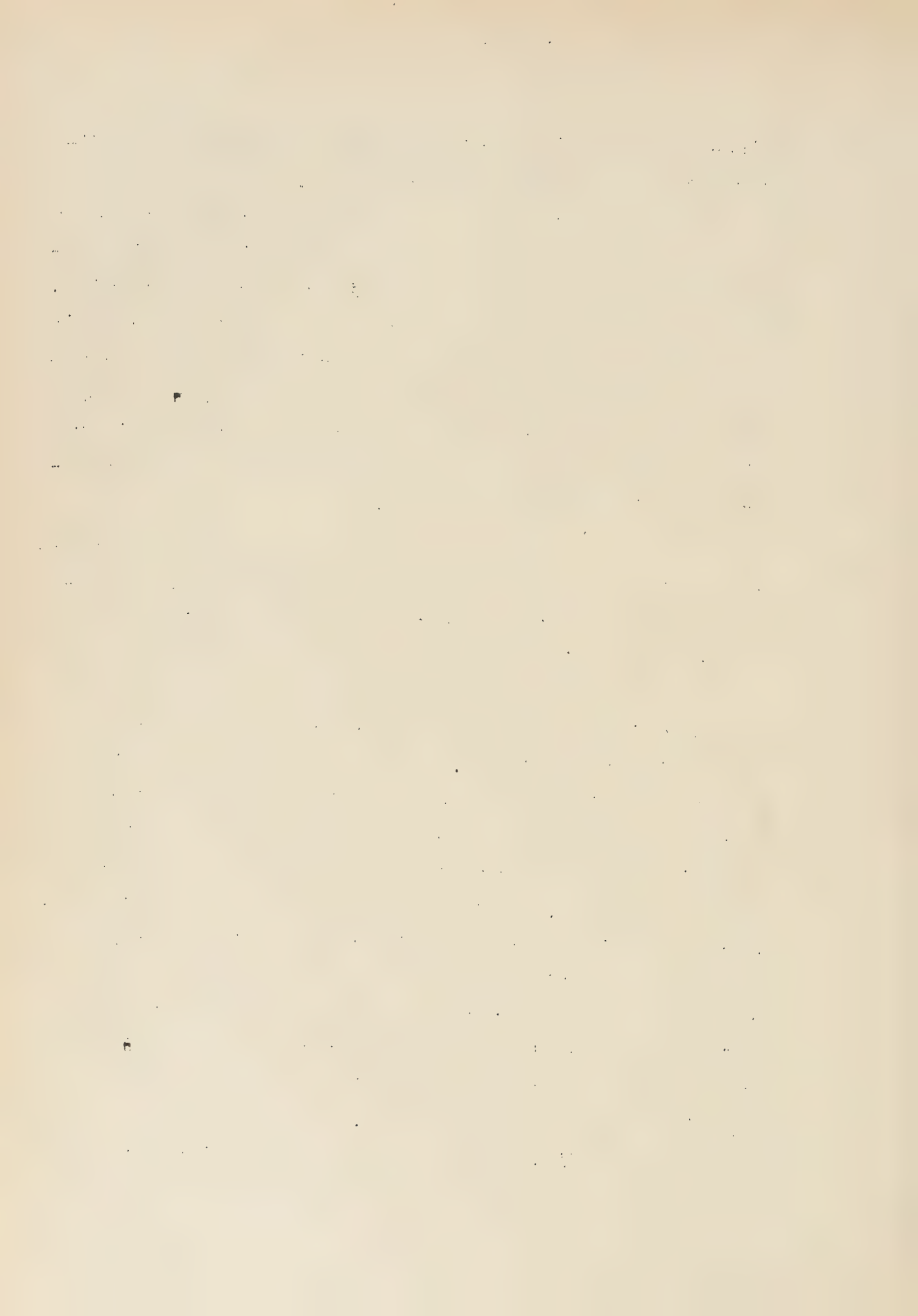
amino-acides iodés serait incapable de suppléer efficacement à ce trouble métabolique .

La description de ces deux mécanismes (anomalie de condensation ou de déshalogénation des iodotyrosines) rend compte de la majeure partie des faits. Mais il semble que dans ces cas, il y ait une certaine discordance entre l'anomalie thyroïdienne et la composition du plasma en composés iodés organiques . En effet, l'analyse chromatographique du plasma qui précise la nature des fractions iodées permet de rencontrer plusieurs éventualités :

- le plasma contient en assez grande abondance des iodo-tyrosines, parfois associées à des quantités égales de thyronines . STANBURY considère que ces cas sont dûs à un défaut de déshalogénase .

- ailleurs, la chromatographie montre des composés iodés ayant les caractères de la thyroxine et des iodothyronines . La présence d'une fraction importante d'iode radio-actif circulant sous forme hormonale contraste avec le tableau clinique d'hypothyroïdie et un taux faible d'iode protéique stable dans le plasma . Il faut admettre que la thyroïde libère une faible quantité d'hormone, mais que celle-ci a une radio-activité élevée . Il est important de se rappeler que la mesure de la radio-activité thyroïdienne apprécie non des quantités mais la vitesse avec laquelle les substances iodées passent de la thyroïde dans la circulation .

- enfin, parfois le plasma contient un



composé iodé non identifié, ou une protéine iodée ayant les caractères de la thyro-globuline. La signification de cette anomalie est incertaine; il s'agirait peut-être d'un défaut d'hydrolyse intrathyroïdienne de la thyroglobuline, qui entraîne le passage dans la circulation de grosses molécules sans activité hormonale. Des phénomènes analogues ont été constatés dans d'autres affections, en particulier certaines thyroïdites lymphocytaires ou certains cancers thyroïdiens .

Ainsi que le soulignent JOSEPH et coll., il est difficile d'opposer formellement les 2 types d'anomalie de transformation des iodotyrosines décrits par STANBURY et QUERIDO. Il est sans doute probable que les 2 troubles fondamentaux sont la perte par la thyroïde d'une proportion importante de son contenu iodé (sous forme d'iodotyrosines, d'iodo protéines non hormonales ou d'iodures) et l'absence de condensation des iodotyrosines entre elles. Mais on conçoit mal que l'absence de déshalogénéation et la simple perte des iodotyrosines suffisent à empêcher la synthèse des iodothyronines à partir des iodotyrosines qui restent présentes dans la glande: il faudrait donc admettre un trouble de la synthèse propre des iodothyronines .

D'autre part, lorsque l'anomalie est un trouble de la condensation des iodotyrosines, la glande thyroïde est pauvre en iode; il n'y a donc pas d'accumulation des précurseurs hormonaux et l'iode quitte la thyroïde sous forme non hormonale .

Il paraît donc probable que les mécanismes

s'associent à des degrés variables et que tous les intermédiaires existent entre les glandes qui peuvent transformer les iodotyrosines en hormones et celles qui en sont incapables .

Ainsi l'étude des différents troubles de l'hormonogénèse thyroïdienne apparaît bien complexe . La classification établie par STANBURY et QUERIDO a permis d'expliquer certaines anomalies de la synthèse hormonale; aux étapes successives de la thyroxinogénèse se semblent correspondre des troubles biochimiques, actuellement mieux précisés . Mais il est certain qu'en ce domaine, il demeure encore bien des inconnues

CHAPITRE VI -

PROBLEMES DIAGNOSTIQUES

=====

Sans vouloir exagérer le rôle des troubles de l'hormonogénèse dans la pathogénie des insuffisances thyroïdiennes, il faut savoir y penser et mettre en oeuvre tous les moyens d'investigations actuels pour tenter d'en faire la preuve . Peut-être arrivera-t-on ainsi à faire entrer dans ce nouveau chapitre de la pathologie thyroïdienne certaines affections apparemment distinctes .

A - Le tableau clinique de ces insuffisances thyroïdiennes par trouble congénital de la synthèse hormonale n'a, à lui seul, rien d'évocateur. En effet, l'association hypothyroïdie et goitre pourrait faire envisager le diagnostic de goitre endémique .

Mais survenant isolément dans une région où le goitre n'a pas de caractère endémique, elle doit déjà paraître suspecte . Par ailleurs, certains auteurs ont été frappés par les analogies entre les deux affections: c'est ainsi qu'on retrouve dans les deux cas, outre les signes cliniques, une fixation thyroïdienne élevée à l'épreuve à l'iode radio-actif, parfois l'existence dans le plasma de quantités plus ou moins grandes d'iodotyrosines . Ces caractères, joints à la notion familiale presque constante, permettent de se demander si le goitre endémique ne résulterait pas en fait, d'un trouble de la synthèse hormonale qui viendrait révéler, puis aggraver, la carence iodée, habituellement rendue responsable de cette affection .

B - Il faut surtout savoir penser à un trouble de l'hormonogénèse lorsque l'hypothyroïdie ou le goitre existent seuls ou dominant le tableau clinique .

I) DIFFERENTS MECANISMES PEUVENT ÊTRE RESPONSABLES D'HYPOTHYROIDIE :

a/ Elle peut résulter d'une aplasie ou d'une insuffisance anatomique du corps thyroïde et réaliser le tableau du myxoedème thyroïdoprive congénital ou acquis. Il s'agit ici essentiellement d'un trouble quantitatif de la sécrétion hormonale . Le diagnostic de cette variété physiopathologique d'hypothyroïdie , assurément le plus fréquent, ne peut être fait que par l'exploration biologique : la fixation thyroïdienne après ingestion d'iode radio-actif est pratique -

ment nulle .

b/ L'hypothyroïdie peut être due à un défaut d'excitation hypophysaire d'une glande thyroïde normale. Ce myxoedème hypophysaire par hypo-thyréostimulinémie peut être identifié grâce à l'épreuve de QUERIDO : la fixation thyroïdienne d' I^{131} et le taux de l'iodémie plasmatique sont augmentés après injection de T.S.H.

c/ L'ingestion de substances antithyroïdiennes est susceptible de réaliser des anomalies superposables à celles constatées dans les hypothyroïdies par troubles de l'hormonogénèse . Ces substances rendent, en effet, la glande thyroïde incapable de fixer l'iode ou de transformer l'iodure en iode organique . Les substances responsables sont très nombreuses; les antithyroïdiens de synthèse (aminothiazol, dérivés du thiouracile) l'acide para-amino-salicylique, certains sulfamides, la résorcine, la phenacétine, certains anti-épileptiques de synthèse.

On peut en rapprocher les myxoedèmes survenant après un traitement radiothérapique sur la région cervicale .

d/ Enfin, un tableau clinique analogue pourrait résulter d'une diminution de la sensibilité des récepteurs périphériques à l'hormone, ou d'un trouble du métabolisme périphérique de l'hormone .L'existence de ces anomalies, si elle est soupçonnée, n'a pu être prouvée .

Ainsi, devant toute hypothyroïdie, il faut envisager la possibilité de troubles de la synthèse

hormonale .

2) De même l'apparition d'un goitre chez l'enfant doit toujours attirer l'attention. Devant ce goitre sans caractère endémique, sans cause déclenchante (puberté- transplantation -Stress ...), la découverte de signes frustes d'hypothyroïdie est en faveur d'une anomalie de l'hormonogénèse; les explorations biologiques viendront la préciser . Il est permis de se demander si certains goitres sporadiques, même isolés, ne sont pas la traduction d'une forme mineure d'un trouble de la synthèse hormonale, car il n'est pas rare de trouver dans la famille de malades atteints d'hypothyroïdie par trouble de l'hormonogénèse, des sujets porteurs de goitre simple .

3) Il est un tableau clinique qui pose des problèmes particuliers, celui de la thyroïdite chronique d'Hashimoto . Il s'agit d'une affection très rare, qui s'observe surtout chez l'adulte, bien qu'elle puisse débuter dans l'enfance . Elle associe cliniquement une tuméfaction dure du corps thyroïde et des signes d'hypothyroïdie, parfois même de myxoedème franc . La fixation d'iode radio-actif serait élevée; le fait essentiel est la mise en évidence dans le plasma d'iodo-protéines sans activité hormonale qui auraient les caractères de la thyroglobuline . Il est vraisemblable, comme semblent le confirmer les travaux de WITEBSKY que l'anomalie primitive est un trouble de l'hormonogénèse, le goitre se développant secondairement sous l'influence de la thyroïdostimuline

hypophysaire. Quant à l'infiltration lymphocytaire thyroïdienne, elle traduirait l'existence d'une réaction immunologique due à des anticorps antithyroglobuline. Cette protéine qui reste normalement intrathyroïdienne est étrangère à l'organisme et sa présence anormale dans la circulation pourrait susciter l'apparition d'anticorps.

Ce bref rappel des différentes étiologies des insuffisances thyroïdiennes montre la diversité des mécanismes qui en sont responsables et souligne les difficultés diagnostiques. Le myxoedème par athyroïdie y occupe une place prépondérante, mais il serait vain de sous-estimer le rôle tenu par les autres variétés. En effet, actuellement, grâce aux investigations biochimiques de plus en plus poussées, les anomalies métaboliques de la synthèse hormonale constituent un chapitre nouveau et intéressant de la pathologie thyroïdienne. Et il n'est pas inutile de souligner les analogies qui existent entre ces anomalies, d'une part, et certains goitres endémiques, certains goitres sporadiques, voire même certaines formes de thyroïdites, d'autre part.

CHAPITRE VII-

T R A I T E M E N T

=====

Le traitement de cette variété d'hypothyroïdisme est absolument identique à celui des autres variétés étiologiques .

I/ Il convient cependant d'insister sur le caractère illogique et nocif de la thyroïdectomie .

Certes, l'ablation d'un goitre peut être tentante, surtout chez un enfant .Mais il faut bien se garder de ce geste apparemment facile . Nous avons vu que l'hyperplasie du corps thyroïde constitue un mode de défense de cet organe, une réaction de la glande pour suppléer au déficit hormonal . La thyroïdectomie subtotale est donc non seulement inefficace, mais dangereuse .

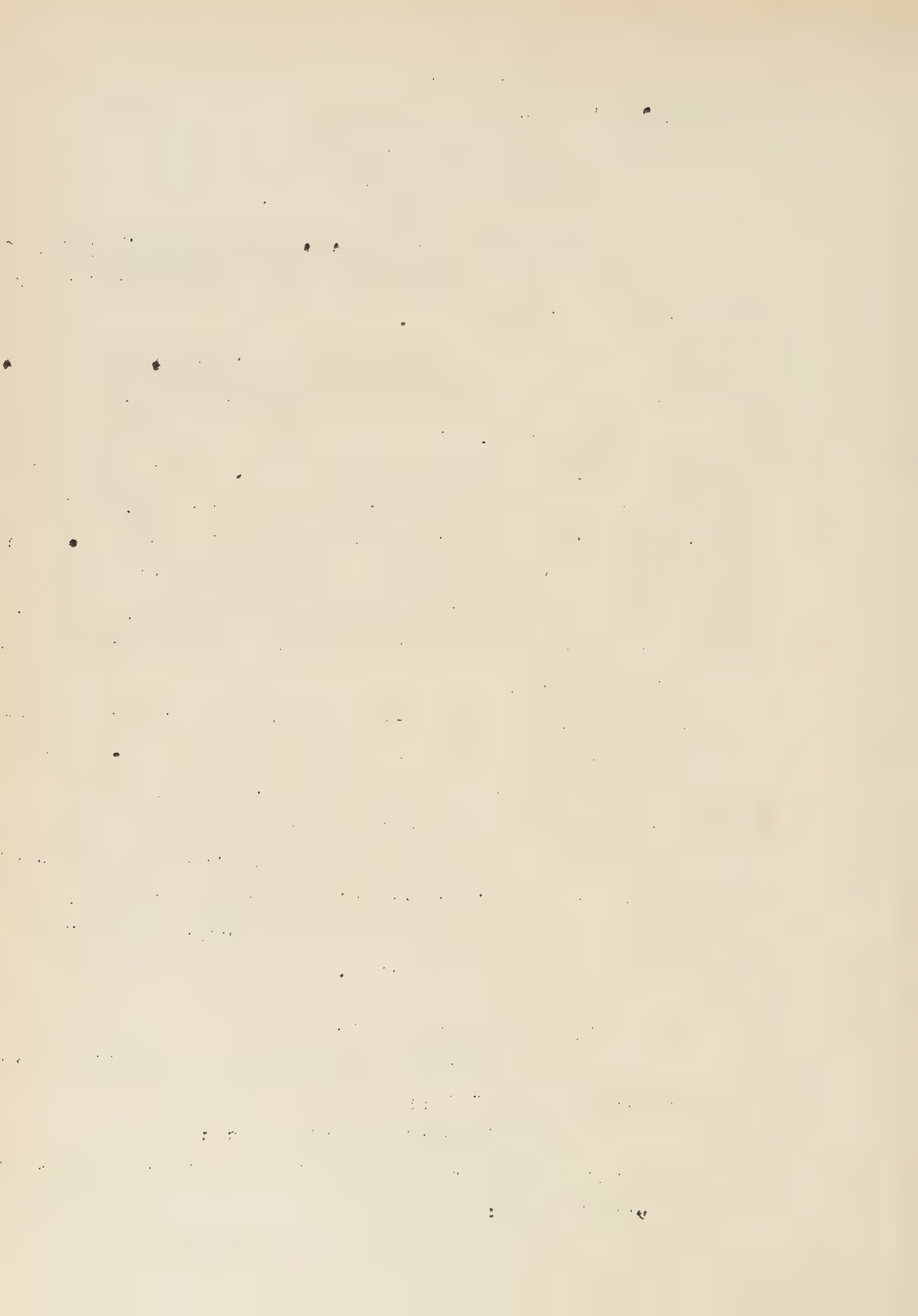
Cependant, quelques circonstances particulières ont dû y conduire , en particulier des troubles de compression menaçants pour la vie chez deux malades (SEXTON -PICKERING); ils sont tout à fait exceptionnels. Le caractère nodulaire du goitre et sa dureté ont conduit à l'intervention chez un autre malade (PICKERING) où le diagnostic de cancer thyroïdien était fortement suspecté .

2/ Traitement médical.

Le seul traitement valable reste l'hormonothérapie thyroïdienne .

a) Préparations utilisées :

Le traitement hormonal peut être administré sous plusieurs formes :



- L'extrait thyroïdien, qui est, en fait, une poudre de thyroïde desséchée, a paru, pendant longtemps, le meilleur traitement; il continue à bénéficier de ce prestige. On lui a reproché d'avoir une activité inconstante, mais grâce à des mélanges de poudres de provenances différentes, il constitue un corps complet, actif per os et peu coûteux .

- La thyroxine présente l'avantage d'être une préparation standard d'activité uniforme, obtenue par synthèse; mais son action est souvent moins complète que celle de l'extrait, son absorption par voie buccale très inégale . Schématiquement, 1 mg de thyroxine correspond à 0,20 g d'extrait .

- Plus récente, la tri-iodo-thyronine présente un grand intérêt, elle semble être la forme active de l'hormone thyroïdienne . Elle est remarquablement active par voie parentérale ou buccale . Les doses sont de l'ordre de 50 à 200 microgrammes par jour .

L'extraitement iodé sous forme de solution de Lugol est illogique lorsque l'origine de l'affection est une anomalie de la formation d'iode organique, l'ion-iodure non oxydé ne pouvant être absorbé par la thyroïde. Il est inutile dans les autres variétés de la maladie où le trouble essentiel est l'absence de transformation des iodo-tyronines en iodo-thyronines .

Quant aux protéines iodées ou bromo-iodées, elles se sont montrées inactives dans les observations où elles ont été utilisées . Les auteurs ont dû



revenir à l'extrait thyroïdien ou la tri- iodo- thyronine .

La thyroxine et la tri iodo thyronine d'action plus rapide n'ont pas d'avantages marqués sur l'extrait thyroïdien dans ces affections où l'hormonothérapie est substitutive, où le traitement doit être poursuivi indéfiniment .

b) Conduite du traitement :

a/ Le traitement d'attaque consiste à atteindre progressivement la dose d'extrait thyroïdien nécessaire pour assurer une amélioration clinique et biologique . Chez l'enfant, on commence par des doses variables suivant l'âge, en général 0,02 à 0,05 g d'extrait thyroïdien. La posologie sera augmentée par paliers successifs de 0,02 g toutes les trois semaines, car il y a accumulation du produit.

Certains préfèrent débiter par la thyroxine à la dose de 1 mg. ou mieux la tri-iodo-thyronine 50 à 200 microgrammes, dont l'action est plus rapide.

Il importe, de toute façon, de surveiller attentivement le malade, car des signes d'intolérance peuvent se manifester, tels que chute de poids excessive, tachycardie, diarrhée, nervosisme avec agitation et insomnie . Ils incitent à la prudence.

L'évolution, du goitre lorsqu'il existe, constitue un excellent test thérapeutique : il disparaît en règle très rapidement, pour réapparaître d'ailleurs lorsque la posologie est insuffisante. Il permet donc de suivre l'adaptation de l'hormonothéra-

-pie et de guider les modalités du traitement d'entretien .

h/ Lorsque la dose utile est obtenue, il est capital de la poursuivre indéfiniment . Une surveillance stricte s'impose, surtout au début et il faut noter régulièrement : courbe du pouls, courbe de poids, menstruations, action sur l'ostéogénèse, enfin développement psycho-moteur par les tests . Ce traitement substitutif doit cependant s'adapter aux circonstances : un réajustement des doses est nécessaire lors d'infections intercurrentes, de fatigue et surtout à la puberté .

C'est dire la nécessité d'une collaboration étroite entre la famille et le médecin pour mener à bien le traitement .

3/ Les résultats de ce traitement sont dans l'ensemble satisfaisants . Rappelons l'action quasi - expérimentale sur le goitre . Les signes d'insuffisance thyroïdienne sont plus ou moins influencés : le développement somatique s'effectue de façon satisfaisante : les troubles psychiques sont plus tenaces. Au point de vue biologique, il faut souligner que la cholestérolémie s'abaisse et, d'autre part, les dysgénésies épiphysaires disparaissent complètement .

En fait, les résultats seront d'autant plus appréciables, que le diagnostic aura été porté précocement et que le traitement aura été institué tôt à dose efficace .

C O N C L U S I O N S

=====

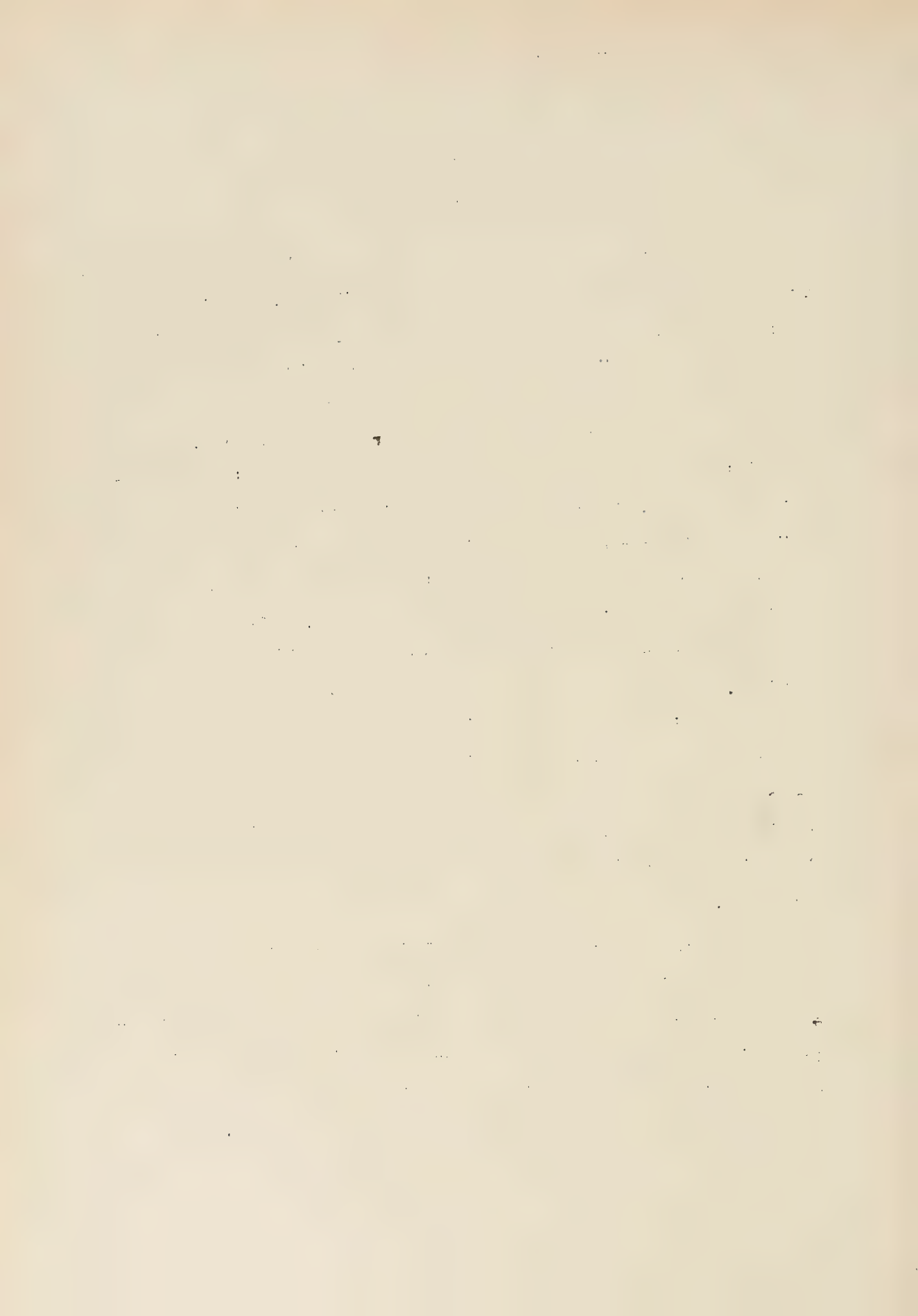
I- L'objet de ce travail est l'étude du problème particulier des hypothyroïdies, avec ou sans goitre, par trouble congénital de la synthèse hormonale thyroïdienne . Une observation personnelle en est rapportée .

Il s'agit d'un jeune garçon de 17 ans, porteur d'un goitre et de signes manifestes d'hypothyroïdie. Ceux-ci sont devenus évidents depuis une thyroïdectomie pratiquée à l'âge de 11 ans. Les épreuves biologiques confirment l'hypothyroïdie avec une diminution de l'iode protéique à 2,8 µg p. 100 contrastant avec une fixation accrue de l'iode radioactif .

L'examen de la littérature médicale récente montre la fréquence relative de ces observations (76 cas actuellement publiés), dont le nombre ira croissant lorsque les méthodes d'exploration de la fonction thyroïdienne seront utilisées de façon courante .

2- Cette hypothyroïdie ne relève d'aucune des étiologies actuellement connues (en particulier * carence iodée ou absorption de substances anti-thyroïdiennes), mais un caractère important est la notion d'atteinte familiale, l'affection se transmettant héréditairement sur le mode récessif .

Les signes cliniques de cette insuffisance



thyroïdienne sont en règle assez discrets, mais l'existence d'un goitre, dans un nombre de cas assez important, et la fixation élevée de l'iode radio-actif au niveau du corps thyroïde, chez tous les malades, confèrent à cette variété des caractères à la fois paradoxaux et distinctifs .

3- Ce goitre avide d'iode et constitué en majeure partie par du tissu à l'activité fonctionnelle réduite est secondaire à une hyperthyroïdisme hypophysaire . Malgré cette stimulation, le corps thyroïde n'arrive pas à sécréter une quantité suffisante d'hormone thyroïdienne normale; au contraire, elle entraîne la mise en circulation plus rapide que normalement de faibles quantités d'hormone thyroïdienne .

C'est ce que montrent la biopsie du goitre chaque fois qu'elle est possible (les fractions iodées hormonales sont absentes à l'intérieur du parenchyme) où l'étude chromatographique du plasma (celui-ci ne contient que peu d'iode hormonal circulant, ou tout au moins l'existence de composés iodés inactifs)

4- Les troubles de la synthèse hormonales siègent à tous les stades de celle-ci .

Deux d'entre eux sont individualisés :

- anomalie de transformation de l'iode minéral en iode organique .

- anomalie de transformation des iodotyrosines en iodothyronines, par absence de condensation des iodotyrosines entre elles, ou par défaut de déshalogé-

nation des iodotyrosines .

L'existence d'autres troubles est vraisemblable, mais n'a pu être prouvée actuellement .

Le mécanisme intime de ces anomalies de l'hormogénèse n'est pas entièrement élucidé : on pense qu'il s'agit d'erreur familiale du métabolisme de l'iode ou de la synthèse hormonale, liée à une atteinte des systèmes enzymatiques qui président aux différentes étapes de la synthèse hormonale normale .

Le traitement de ces affections ne diffère en rien de celui des insuffisances thyroïdiennes par atrophie ou aplasie de la glande : le traitement substitutif doit être mis en oeuvre précocement et à doses suffisantes . La thyroïdectomie qui a pu être pratiquée dans certains cas est un acte nocif .

VU :

VU :

Le Président de thèse :

Le Doyen de la Faculté :

A.LEMAIRE

Léon BINET

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris :

J.SARRAILH.

B I B L I O G R A P H I E

=====

- ABALLI (A-J), COSTALES (F) et PRENDES (Z)- Crétinisme esporadico con bocio (Rev. Cubana Pediat. 1955, 27, 513)
- ALBEAUX-FERNET (M)- Le traitement des hypothyroïdies . Rev.Prat . 1957, 7, 323I
- ALBERT (A) et KEATING (F-R)- Metabolic studies with I¹³¹I label led thyroid compounds . Distribution and excretion of radio iodothyroïne in human beings . J. Clin . Endocrinol . 1951, 11, 996 .
- AZERAD (E)- in Encyclopedie Med. Chir, glandes endocrines
- BELLS (G-O) et EISENBEIS (C-H) . The non-toxic nodular hyperplastic goitre - New England J.Med. 1955,253,812
- BERGER (M) QUINET (P) et MORET (R) - L'apport des techniques du radio-iode dans l'étude physio pathologique du goitre du jeune . Sem. Hôp. PARIS 1953, 29, 1507-
- BERGER (M)- Le métabolisme de l'iode dans le goitre simple
Revue Prat. 1956-6-17-
- BERGSTRAND (C-G)- Kongenital hypothyroidism Med struma - Nord Med. 1956, 55, 360
- BERNHEIM (M)- Diagnostic et traitement du myxoedème infantile .
Rev. Lyonnaise - Médecine- 1955 - 4- 365
- BERNHEIM (M)- et BERGER (M)- Le diagnostic et le mécanisme des insuffisances thyroïdiennes de l'enfant étudiées à la faveur des épreuves au radio-iode .
Sem. Hôp. PARIS 1956-30-3575 .
- BERNHEIM (M), BERGER (M), UZAN (R) et CHAMBON (J)-Les causes du myxoedème congénital et l'aspect génétique des maladies thyroïdiennes - Sem. Hôp. -PARIS 1956-32- 4104 .
- BERNHEIM (M) et BERTRAND (J)- Le myxoedème congénital (Etat actuel de la question) Rev. Prat. 1957-7- 3165
- BICKEL (G)- Les goitres myxoedémateux - Rev. Prat. 1957 - 7-
3 196
- BLANQUET (P), MONNIER (J) et MEYNIEL (G)- Formation d'iodo -
thyronine à partir de di iodo tyrosine, sous l'action des ultra-sons . C-A Acad. Sc. Paris- 1958- 246- 2058
- BURREL (C-D) et GAIRDNER (D.M.T.)- Cretinisme in three siblings
Proc.Roy. Soc.Med.- 1955,48,1026 .

- CAPTAL (J) CAMPO et CARLI - étude sur le myxoedème de l'enfant-
Ann.Pediat. 1956.5.509
- CHAMBON (J)- étude des différentes étapes de la recherche du
rôle de l'hérédité dans la pathogénie des maladies
thyroïdiennes - Thèse LYON 1957
- CHILDS (B) et GARDNER (L-I) ~~Etiologie~~ factors in sporadic cre-
tinisme. An analysis of 90 cases - Ann. Human. Genet
1954- 19,90
- CLAYTON (G-W) SMITH (J-D)et LEISER (A)- Familial goiter with
defect in intrinsic metabolism of thyroxine without
hypothyroidisme Pediatrics 1958, 52, 129
- COSTA (A) COTTINO (F) FERRARIS (G-M) MARCHIS (E) MAROCCO (F)
MORTARA (M) et PIETRA (R)- Ricerche nilla patogenesi
del cretinismo endemico - Medicina 1953, 3, 455
- COSTA (A),MORTARA (M), MARTINETTI (L),MAROCCO (F) FERRARIS (G-M)
COTTINO (F) et FREGOLA (G)- Raffronti fra chetinis-
mo endemico et cretinismo sporadico . Medicina, 155,
5, 159
- COSTA (A), COTTINO (F), FERRARIS (GM), MAROCCO (F), MORTARA (M),
MARTINETTI (L) et FREGOLA (G) - Ulteriori contributi
allo studio del cretinismo endemico - Medicina 155,
5, 137
- COURRIER (R), MOREL (F),COLLONGE (A) et ANDRE (S)- Mesure de
l'activité physiologique de la glande thyroïde -
C.R. Acad. Sciences 1954- 238- 423
- COURRIER (R), TUBIANA (M) et MOREL (F)- Evaluation de la fonction
thyroïdienne par l'iode radio-actif en clinique hu -
maine. Comparaison des résultats fournis par deux
tests simples .
Bull. Acad. Nat. Méd. 1955, 139, 117
- CRAWFORD (J.D)- Goitres inchild nood- Pediatrics 1956- 17- 437
- DEBRE (R) TUBIANA (M) MICHEL (R) et ROYER (P) -Goitre myxoédé -
mateux par trouble congénital de la synthèse hor -
monale .
Soc. Pediatr. PARIS - 20 mars 1956
- DEBRE (R), MARIE (J), TUBIANA (M), MICHEL (R), ROYER (P) et
LEVEQUE (B).
Le cretinisme goitreux sporadique par anomalie con-
génitale de l'hormono-synthèse thyroïdienne (à
propos de deux observations) - Sem. Hôp. PARIS -
Ann. de ped. 1958- 24/5 - 1493 / P. 249

- DECOURT (J), FAUVERT (R) GENNES (J.L.de) et SAUCIER (G)
Myxoedème avec goitre par trouble de l'hormone -
génèse intra-thyroïdienne d'apparition tardive
chez un adulte.
Ann. Endocrinol. 1958, 19, 343
- DIGEORGE (A-M) et PASCHKIS (K-E)- Sporadic hypothyroidism
associated with goiter - J. Clin. Endocrinol. 1957
17, 645
- DIGEORGE (A-M) et PASCHKIS (K-E)- Study of a child with sporadic
hypothyroidism associated with a goiter .
Ann. J. Dis. Child. 1957- 93-27
- FAUVERT (R)- et LOVERDO (R)- Etude statistique et critique de
l'exploration thyroïdienne par l'iode radio-actif-
Sem. Hôpitaux PARIS - 1954- 30- 4223
- GALI (D)- ZARA et GILBERT-DREYFUS - La courbe d'I I3I des en-
fants normaux .
Ann / Endocr. 1956, 17, 419
- GENNES (L. de) - Syndromes d'hypo-fonction thyroïdienne - in
Maladies des glandes endocrines
FLAMMARION éditeur- mise à jour 1955
p/ I6I - I84
- GENNES (L de), DELTOUR (G) et LEPRAT (J) - Effet de L 3:5:3'
tri iodothyronine sur dix cas d'insuffisance thy-
roïdienne -
Presse Med. 1953, 61, III9
- GILBERT-DREYFUS, ZARA, AMBROSINO et GALI (P)- Appréciation
de l'état fonctionnel thyroïdien par la courbe de
fixation de l'iode I3I. Etude de mille cas .
Sem. Hôp. PARIS , 1954- 30- 3652
- GREEN WALD (I)- Is endemic goiter due to a lack of iodine J.
Clin. Endocrinol. 1946, 6, 708
- GREER (M-A) Etiology of non toxic goiter in the thyroid : a
fundamental and clinical test.
I vol. ed. by WERNER- New york , 1935
- GRIBETZ (D), TALBOT (N-B) et CRAWFORD (J-D)- Goiter due to
lymphocytic thyroiditis (Hashimoto's struma), its
occurrence in pre-adolescent and adolescent girls
New England J. Med. 1954- 250- 555
- GROSS (J) et PITT-RIVERS (R)- the identification of 3:5:3' L
tri iodo thyronine in human plasma-LANCET 1952,
262,439 -

- GROSS (J)- Thyroid hormones - Brit.Med.Bull. 1954-10, 218
- GROSS (J) et PITT-RIVERS (R)- Physiological activity of 3:5:3' L tri iodo thyronine
LANCET 1952, 262, 593
- GROSS (J), PITT-RIVERS (R) et TROTTER (W.R.) - Effect of 3: 5: 3' L tri iodo thyronine in myxoedema
LANCET 1952, 262, 1044
- GUINET (P)- Etude physiopathologique de la goitrigénèse .
Revue pratique 1956, 6, 17
- HAMILTON (J.G) et SOLEY (M.H)- Studies in iodine metabolism by use of new radio-active isotope of iodine
Ann. J. physiol. 1939 - 127- 557
- HAMILTON (J.G) SOLEY (M.H) REILLY (W.A) et EICHHORN (K.B)-
Radio-active studies in childhood hypothyroidism
Ann. Jour. Dis. Chil. 1943, 66, 495
- HARRINGTON (C-R) et PITT-RIVERS (R)- the chemical conversion of di iodotyrosine into thyroxine .
Biochem . J. 1945, 39;157
- HORST (W) et HARNACK (L.A. von)- Hypothyreosen in Kindesalter
Ber Bertsche Med. Wchnschr 1953, 78, 1259 et 1292
- HORST W- Radiopodiagnostic von Struma und Schilddrüsenkrebs und Untersuchungen zur Frage einer Jodfehlwertung in deren Pathogenese Strahlentherapie
1956, 34, 150
- HUBBLE (D)- Familial cretinism - LANCET 1953, I, 1112
- HUTCHINSON (J-H)- et MCGIRR (E-M)- Hypothyroidism as an in-born error of metabolism - J. Clin . Endocrinol . 1954- 14- 869
- HUTCHINSON (J-H)- Study of hypothyroidism in childhood using radio-active iodine Am. J.Dis.children 1955 , 89
- 506 -
- HUTCHINSON (J.H) et MCGIRR (E.M) -Sporadic non endemic goitrous cretinism . Hereditary transmission -
LANCET 1956, I, 1035
- HUTCHINSON (J.H), ARNEIL (G.C) et MCGIRR (C.M.) Deficiency of an extrathyroid enzyme in sporadic cretinism - LANCET 1957
2, 314 -

- JACKSON (A.D.M) - Non endemic goitrons cretinism - Arch. Dis.Child
1954, 29, 571
- JOSEPH (R) - Le myxoedème congénital . Médecine infantile 1957.
4.9
- JOSEPH (R) - Myxoedème infantile - Vie Med . 1956. 2. 131 .
- JOSEPH (R) - BORNICHE (P) et CANLORBE (P) - Le diagnostic du myxoedème avant l'âge de 2 ans et son traitement .
Rev. Prat. 1952 -2- 1811
- JOSEPH (R) - et JOB (J-C) - L'hypothyroïdie par anomalie de la thyroxynogénèse - Incidence familiale - Mécanismes physiopathologiques -
Arch. Franç. Pédiat . 1958, 15, 475
- JOSEPH (R) MICHEL (R) TUBIANA (M) NEZELOF (C) JOB (J.C) et PLAINFOSSE (B) - Goitre myxoedémateux par trouble congénital de la synthèse hormonale .
Soc. Pédr. PARIS - 20 mars 1956 -
- JOSEPH (R) TUBIANA (M) et JOB (J.C) - L'hypothyroïdie par anomalie congénitale de la thyroxigénèse .
Rev. Franç. études clin. et Biol. 1958, 3, 157
- KIRKWOOD (S) - Enzymes concerned with the synthesis of mono iodo thyrosine -Report of the twentieth Ross Pediat. Res. Conference Columbus 1957 .
- KLOTZ (H) et LUMBROSO (P) - Note sur les fixations fortes d'iode radio-actif par la thyroïde sans hypersecrétion thyroïdienne. Bull. et Mem. Soc. Med. PARIS 1952-685.
- PICKERING (D.E) et FISCHER (D.A) - Therapeutic concepts relating to hypothyroidisme in childhood
I. Chromic. Dis . 1958- 7- 242
- LELONG (M) et JOSEPH (R) - L'avenir éloigné du myxoedème congénital correctement traité- PARIS Med. 1948, 38, 18
- LELONG (M) JOSEPH (R) CANLORBE (P) JOB (J.C) et PLAINFOSSE (B) - L'hypothyroïdie par anomalie congénitale de l'homogénèse .
Arch. Franç. Pédiatr . 1956- 13-341
- LELONG (M) JOSEPH (R) CALBORBE (P) DELTOUR (G) BORNICHE (P) SCHOLLER (P) . Le traitement du myxoedème congénital par le DL 3 : 5: 3' tri iodo thyronine .
Sem. Hôp. PARIS 1956- 32- 1777 -
- LERMAN (J) JONES (H.W) et CALKINS (E) - Studies on two sporadic cretinons brothers with goiter (together with

some remarks on the relations of hyperplasia to neoplasia).Ann.Int.Med.I946-25-277

LEHERMAN(J) et PITT-RIVERS(R)-Physiologic activity of tri iodo thyroacetic acid in human myxoedema.J.Clin.Endocrin. I956, I6, I470

LEVY(R.D) KELLY (L.W.) et JEFFERIES (W.M .K)-The effect of thyrotropin and dessicated thyroid upon hypothyroidism with goiter
Ann.J.Med.Sc .I956, 23I, 6I

LOVERDO(R) et FAUVERT(R)-La mesure du rapport radio-activité globulaire/radio-activité plasmatique dans l'exploration de la fonction thyroïdienne .
Rev. franç.Etudes clin et biol.I956.I.877

MANN (E-B) KYDD (D-M) et PETERS (J-P) Butanol extractable iodine of serum . J.Clin.Investig. I95I, 30, 53I

Mc GIRR (E.M) et HUTCHINSON (J.H)- Radio active iodine studies in non-endemic goitrons cretins - LANCET I953- I- I III7

Mc GIRR (E.M) et HUTCHINSON (J.H)- Dysgenesis of the thyroid gland as a cause of cretinism and juvenile myxoedeme .
J.Clin. Enloc.Mc I955. I5. 568

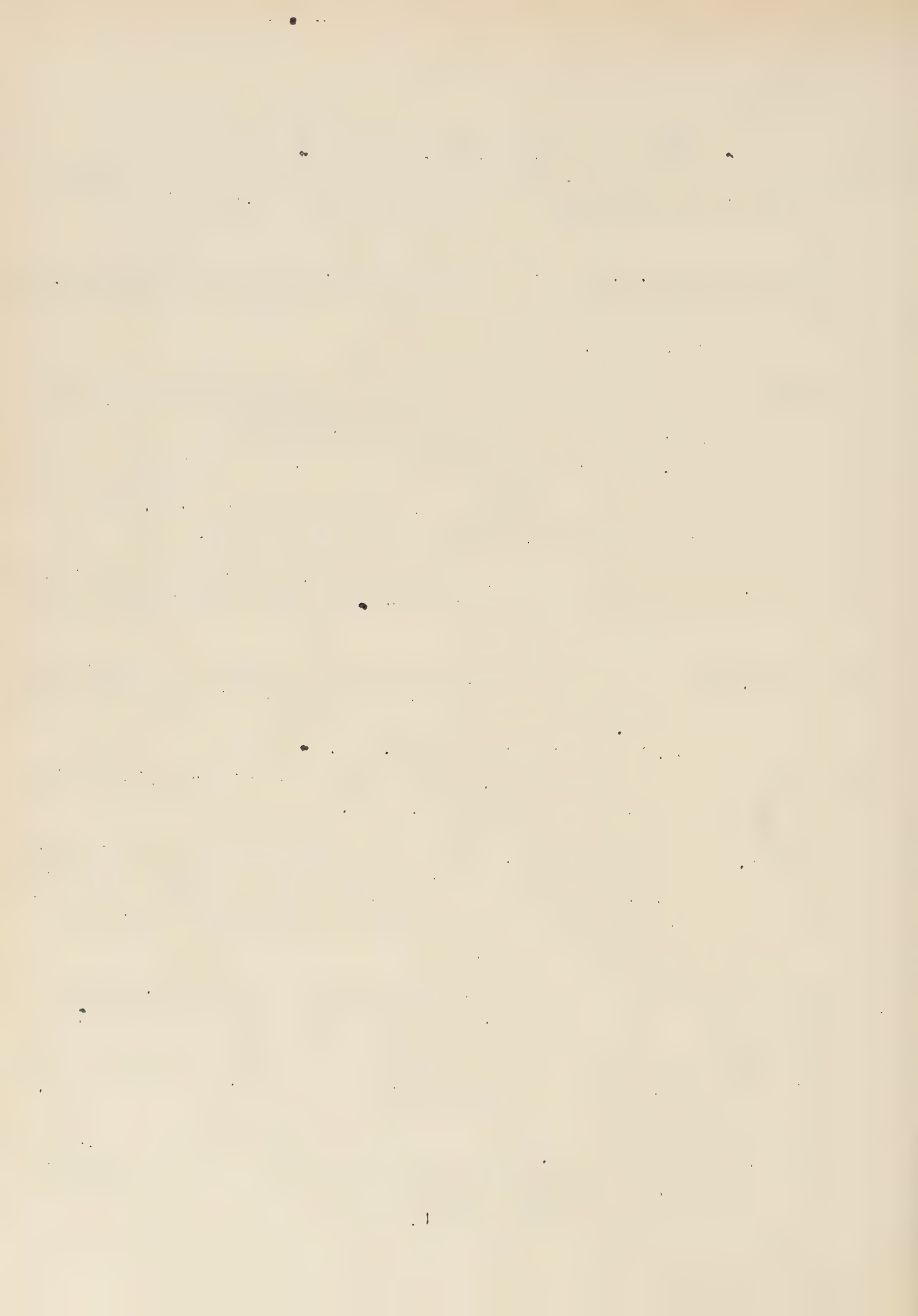
Mc GIRR (E.M) et HUTCHINSON (J.H)- Sporadic actinism with goiter - LANCET I956. I. IO6.

Mc GIRR (E.M) HUTCHINSON (J.H) et CLEmENT (W.E)-Sporadic non - endemic goitrons cretinism.Identification and magnificance of mono iolotyrosine and di iodo tyrosine and di iodo tyrosine in serum and urine - LANCET 56-2-906.

MICHEL (R)-Recent progress in the physiology and bio chemistry of thyroid hormones . Am. J.Med. I956-20-670

MORGANS(M.E)et TROTTER (W.R)- Defective organic binding of iodine by the thyroid in Hashimoto's thyroiditis. LANCET I957. I. 553.

MOSIER (H.D) BLIZZAND (R.M)et WILKINS (L)-Congenital defects in the biosynthesis of thyroid hormone- Report of two cases-
Pediatrics I958.2II248.



MYANT - Tests of thyroid function with I¹³¹ I . Brit.Med.Bull.
1952. 8. I4I.

OLINER (R), KOELENBRENER (R.M) FIELDS (F) et KUNDSTADTER (R.H).
Thyroid function studies in children. Normal values
par I I¹³¹ uptake and PBI I¹³¹.
Levels up to the age of 08. J.Clin.Endoc. 1957, 17,
61.

OLINER (R) et ELLIS (F) - Radioactive iodine studies in non-ende-
mic goitrous cretinism .
LANCET 1953.2.820

OWEN (C.A) et Mc CONAHEY (M.M) Unusual form of proteine bound se-
rum iodine in Hashimoto's thyroiditis.
Fed. Proc. 1956, 15, I40.

PICKERING (D.E), SHELINE (G.E) et CRANE (J.F) - Sporadic familial
Goitrous hypothyroidism.
Am.J.Dis.Child. 1957, 93, 510.

PICKERING (D.E) et KOULISCHER (N) - Discordance of actinism in mo-
nozygotic Twins .
Am.J.Dis.Child. 1956.92.63

QUERIDO (A) et STANBURY (J.B) - The response of the thyroid gland
to thyrotropic hormone as an aid in the differen-
tial diagnosis of primary and secondary hypothy-
roidism. J.Clin.Endocrinol. 1950, 10, 1192

QUERIDO (A) STANBURY (J.B) KASSENAAR (A.A.H) et MEIJER (J.W.A)
Di iodo tyrosine deshalogenating activity of human
thyroid tissue .
J.Clin.Endocrinol. 1956, 16, 1096

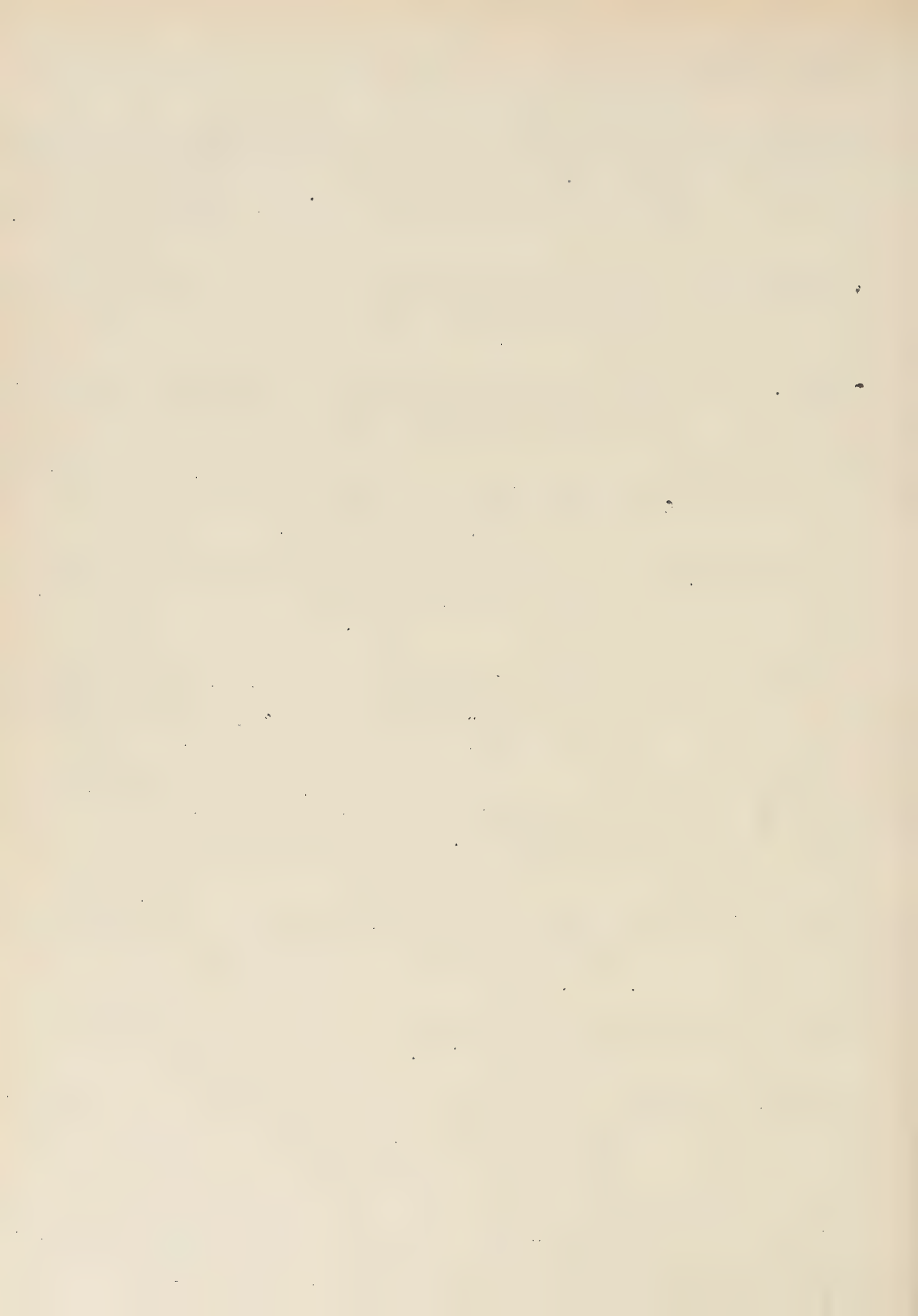
ROBBINS (J) RALL (J.E) et RAWSON (R.W) - A new serum iodine com-
ponent in patients with functional carcinoma of
the Thyroid.
J.Clin.Endocrinol. 1955, 15, 1315

ROCHE (J) et MICHEL (R) - Nature et métabolisme des hormones thy-
roïdiennes . Biol.Med. 1956, 45, 481.

ROCHE (J), MICHEL (R) MICHEL (O) et LISSITZKY (S) - Sur la desha-
logenation enzymatique des acides aminés iodés
dans le corps thyroïde et thyroïdémie .
C.R. Sté de Biol. 1951, 145, 288.

ROCHE (J) DELTOUR (G) MICHEL (R) et MAYER (S) - Sur la protéoly-
se thyroïdienne de la thyroglobuline radio-active
C.R. Sté Biol. 1950, 144, 1647

REILLY (W.A) - Goitrous hypothyroidism - Ped. Cl. N. Am. N. Amér. 1957-849



- ROCHE (J) LISSITZKY (S)- MICHEL (O) et MICHEL (R)- Etude radio chromatographique des étapes de l'ioduration de la tyrosine et de l'histidine
Bioch. Biophys. Acta 1957, 7, 439
- ROCHE (J), MICHEL (R) CLOSON (J) et MICHEL (O)- Sur la nature des produits éliminés par l'urine après administration de di.-iodo-L-tyrosine.
Rev. franç. Etudes Clin. et Biol. 1958, 3, 135
- ROCHE (J), MICHEL (O), MICHEL (R) GORBMAN (A) et LISSITZKY (S)-
Sur la deshalogenation enzymatique des iodotyrosines par le corps thyroïde et sur son rôle physiologique.
Bioch. Biophys. ACTA 1953, 12, 570
- ROCHE (J), MICHEL (R) MICHEL (O) et LISSITZKY (S) - Sur la deshalogenation enzymatique des iodo tyrosines par le corps thyroïde et sur son rôle physiologique.
Bioch. Biophys. ACTA 1952.9.161.
- ROITT(.M) DONIACH (D) CAMPBELL (R) et HUDSON (R.V) -Auto-antibodies in Hashimoto's disease .
KANCET 1956. 2.820.
- ROLL - The role of radioactive iodine in the diagnosis of thyroid disease .
Am. J. Med. 1956. 20. 719
- ROYER (D) et MEGEVAUD (A)- Les anomalies squelettiques du myxoedème congénital et leur valeur diagnostique .
Arch. Françaises PEDIATRIE 1954/II/125
- SCHULTZ (A.L) FLINK (E B) KENNEDY (BJ) et ZIEVE (L)- Exchangeable character of accumulated I 131 in the thyroid of a goitrous cretin.
J. Clin. Endocrinol. 1956, 16, 1109
- SEBAOUN (J) et GILBERT-DREYFUS -Les procédés d'exploration au cours de l'insuffisance thyroïdienne .
Rev. Franç. 1957. 7. 3219.
- SEXTON (DL) et MACK (R)- Cretinism with or without goiter, in five of ten siblings .
J. Clin. Endocrin. 1954, 14, 747
- SHELINE (GE) KOULISCHER (N) et PICKERING (D) - Thyroidal accumulation of radio iodine in children .
Am. J. Dis. Child. 1957. 93. 391.
- SILVERMAN (SH) et WILKINS (L)- Radioiodine uptake in the study of

od different types of hypothyroidism in child hood
Pediatrics 1953.13.288.

SKILLERN (PG) CRILE (G) Mac GULLAGH (EP) HAZARD (J) LEWIS(L.A)
et BROWN (H) - Struma lymphomatose : primary thyroid failure
with compensatory thyroid enlargement.
J.Clin. Endocrin. 1956,16,35.

SMITH (DW) BLIZZARD (RM) et WILKINS (L)- The mental prognosis
in hypothyroidism of infancy and childhood.
A review of 128 cases Pediatrics 1957, 19, 11011.

STANBURY (JB) - Cretinism with goiter : a case report .
J.Clin.Endocrinol. 1951, 11, 740.

STANBURY (J.B) et HEDGE (A.N) -A study of a family of goitrous
cretins .
J.Clin.Endocrin. 1950, 10, 1471

STANBURY (J.B)- The iodine deficient human thyroid gland .
J.Clin. Endocrinl. 1952, 12, 191

STANBURY (JB) KASSENAAR (AAH) MEIJER (JWA) et TERPSTRA (J) -The
occurrence of mono-and-di iodotyrosine in the
blood of a patient with congenital goiter .
J.Clin. Endocrin. 1955, 15, 1216

STANBURY (JB) OTHELA(K) et PITT-RIVERS (R)- The metabolism
of iodine in two goitrous cretins compared
with that in two patients receiving methiniazode
J.Cli. Endocrin. 1955, 15, 54.

STANBURY (J.B) KASSENAAR (AAH) MEIJER (JWA) et TERPSTRA (J)-The
metabolism of iodotyrosines. I.The fate of mono
-and diiodotyrosine in normal subjects and in pa
tients with various diseases.
J.Clin. Endocrin. 1956, 16, 735

STANBURY (JB) MEIJER (J.W.A) et KASSENAAR (AAH)- The metabolism
of iodotyrosines . II.The metabolism of mono-and
diiodotyrosine in certain patients with familial
goiter.
J.Clin. Endocrinol. 1956, 16,848

STANBURY (J.B) et QUERIDO (A)- Genetic and environmental factors
in cretinism. A classification .
J.Clin. Endocrinol. 1956.16.1522

STANBURY(J.B)-Normal and abnormal metabolism of diiodo tyrosine

in man. Report of the twentieth Ross Pediat. Res.
conférence-Colombus 1957

- STANBURY (J.B) et LITVAK (J)- The metabolism of iodotyrosines.
IV. Metabolism of L-diiodotyrosine in patients
with hypothyroidism.
J.Clin. Endocrinol. 1957, 17, 654
- STANBURY (J.B) et Mc GIRR (E.M)- Sporadic or non-endemic familial
cretinism with goiter .
Am. J. Med. 1957. 22. 712
- STANLEY (M.M.) et ASTWOOD (EB)- Accumulation of radioactive
iodine by thyroid gland in normal and thyrotoxic
subjects and effects of thiocyanate on its dis -
charge. Endocrinology 1948, 42, 107
- STANLEY (M.M.)- The effects of the iodine ion on thyroid forma-
tion in ^{man} J.Clin. Investig. 1949, 28, 812 -
- TONG (W) TAUROG (A) et CHAIKOFF (J.L) - The metabolism of I I31
Labellia di iodotyrosine .
J.Biol. Chem. 1954. 207. 59
- TRIANTA PHYLLIDIS (E) TUBIANA (M) AMBROSINO (G) et MUZARD (J)- Iode
radio actif et heterogénéité fonctionnelle .
J. Physiol. 1957, 49, 404 .
- TUBIANA (M) Les isotopes radio actifs en médecine et en biolo-
gie . I vol. PARIS 1950- MASSON et Cie, édit
- TUBIANA (M) et RAVAUD (G)- Résultats de 500 tests de fixation
intra thyroïdienne de l'iode radio-actif chez
l'enfant.
Ann. endocrinol. 1956, 17, 175
- TUBIANA (M) BONNIOT, GELLE, DUTREIX et PIERQUIN - Résultats de
3.000 tests d'exploration fonctionnelle de la
thyroïde par l'iode radio-actif .
Presse Médi. 1958, 66, 64 .
- TUBIANA (M) - L'iode radio actif et la thyroïde .
Rev. Prat. 1958, 8, 2683
- TUBIANA (M) et TRIANTAPHYLLIDIS (E)- Etude de quelques cas d'
insuffisance thyroïdienne avec augmentation
de la fixation de l'iode radio-actif et pré -
sence d'iode organique dans le plasma .
Rev. franç. Etudes clin. Biol. 1958, 3 .
- UZAN (R) - Le myxoedème congénital . Recherches étiologiques,

cliniques et biologiques .
I Vol. Thèse LYON 1955, Bosc. ed.

- VIGNALOU (J) et BERTHAUX (P)- Hypothyroïdie par anomalie congénitale de l'hormonogénèse .
Bull. Méd. 1957, 71, 110
- VIGNALOU (J) BECK (H) et DUHAMEL - Les goitres et les hypothyroïdies par trouble congénital de la synthèse hormonale .
Gaz .Hôp. 1958- 12-489
- VISSCHER (M.de) -Exploration des fonctions thyroïdiennes par la mesure de la radio-activité du sang après administration de radio-iode -
Acta clin. Belg. 1953.8.425
- VISSCHER (M.de) et BECKERS(M)- La glande thyroïde et l'équilibre endocrinien .
J. Phys.PARIS 1957, 49, 439
- WARKANY (J) et SELKIRK (T.K) - Discordant monozygotic Twins : Hypothyroidism .
Am. J.Dis.chil. 1955 .89.144
- WEISSENBAACH (R)- Traitement du myxoedème -
Vie Méd. 1955, 12, 1371
- WERNER (S.C)BLOCK (R.J) MANDL (R.H) et KASSENBAAR (A.A.H.) -
Pathogenesis of a case of congenital goiter with abnormally high levels of SPI and with -mono and di iodo-tyrosine in the serum -
J.Clin. Endocrin. 1957, 17, 877 -
- WHITELAN (M.J) THOMAS (S) et REILLY (W.A)- A non goitrous cretin with a high level of serum DBI and thyroidal I I3I uptake .
J.Clin. endocrin. 1956, 16, 983 -
- WILKINS (L)- The development of goiter in cretins without iodine deficiency .
Am. J.Dis .Child. 1953 .86. 337-
- WILKINS (L)- The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence -
C.. THOMAS, Publisher, Springfield 1952 - 2nd edition -

WILKINS (L) CLAYTON (G.W) et BERTHRONG (M)- Development of
goiters in cretins without iodine deficiency :
hypothyroidism due to apparent inability of the
thyroid gland to synthesize hormone -
Pediatrics 1954, 13, 235 .

ZONDEK (H), LESZYNSKY (H.E) et ZONDEK (G.W.) - Tri iodo thyro
sine in myxoedema and familial sporadic acti
nism with goiter .
Acta endocrinol. 1955, 18, 117 .
LANCET 1956, I, 77 -
